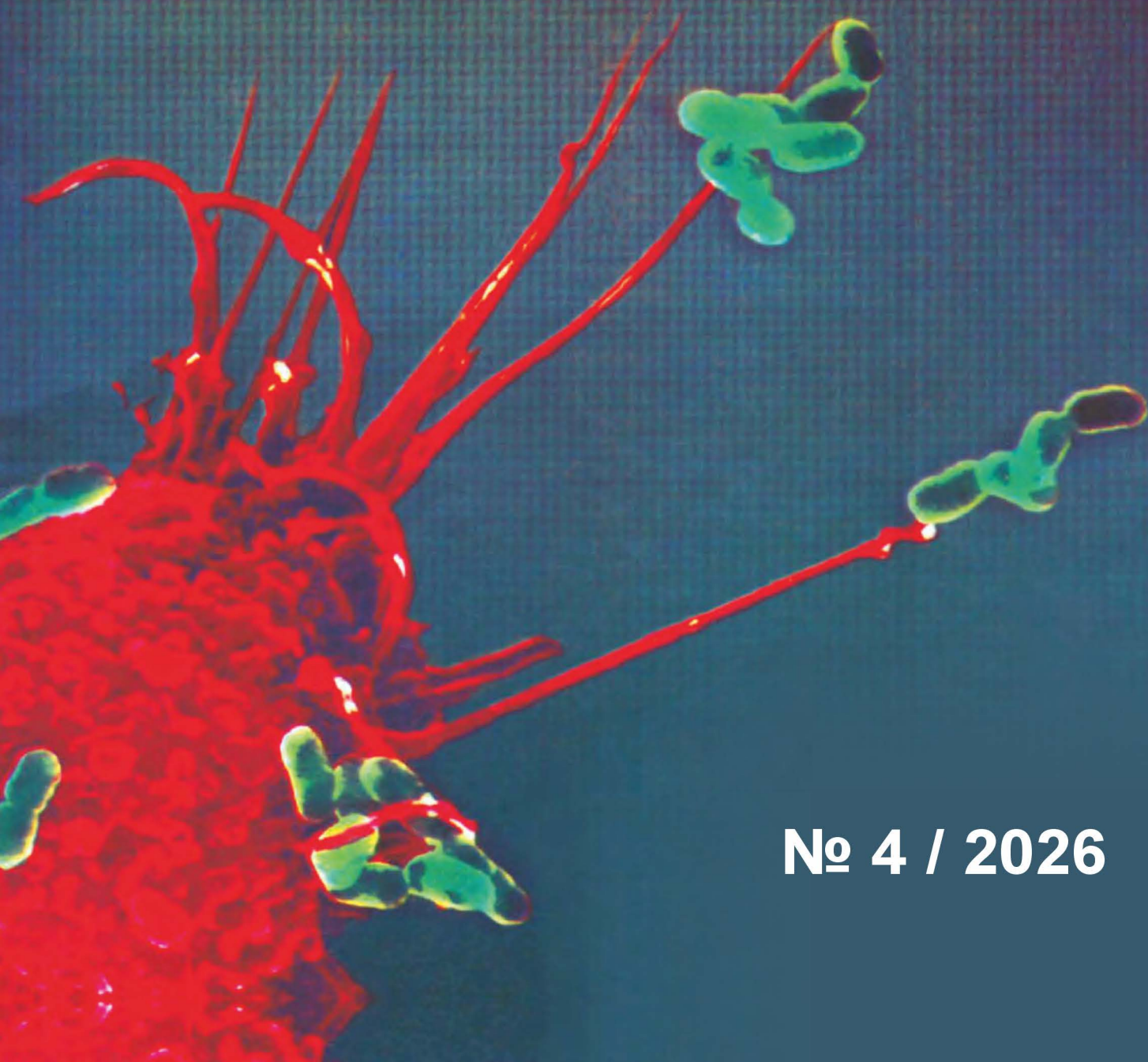


ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 4 / 2026

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2026

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – профессор Тулаганов А. А.

1. Атабеков Нурмат Сатиниязович – д.м.н., проф., Санитарно-эпидемиологической службы спокойствия и общественного здравоохранения РУз.
2. Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич – д.м.н., проф., директор Таш. обл. филиала научно-практ. спец. центра онкологии и радиологии РУз.
3. Аминов Салохиддин Джураевич – д.м.н., проф. зав. каф. фармакологии, физиологии ТашПМИ.
4. Аминжон Каримов – д.м.н., проф., каф. органического синтеза ТашФарМИ.
5. Богдасарова Эльмира Сергеевна – д.м.н., проф., ТашФарМИ.
6. Таджиев Ботир Мирхашимович – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
7. Тулаганов Рустам Турсунович – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
8. Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав. редактора) – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
9. Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
10. Нарзуллаев Нуриддин Умарович – д.м.н., проф., БухГМИ.
11. Максудова Лайло Масхутовна (зам. глав. редактора) – д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
12. Касимов Одилжон Шодиевич – д.м.н. ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
13. Таджиев Мирхотам Мирхашимович – д.м.н., доцент каф. неврологии, детск. неврологии, мед. генетики ТашПМИ.
14. Облокулов Абдурашид Рахимович – д.м.н., проф., зав. каф. инф. болезней и детских инф. болезней БухГМИ.
15. Ибадова Гулнара Алиевна – д.м.н., проф., каф. инф., дет. инф. и паразит. заб. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
16. Косимов Илхомжон Асомович – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
17. Насиров Кабил Эркинович – д.б.н., с.н.с. Заведующий лаборатории электро-физиологии Института биофизики и биохимии Национального университета имени Мирзо Улугбека.
18. Ташмухамедова Шохиста Сабировна – д.б.н. профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Национального университета РУз.
19. Кахоров Болта Абдугафарович – к.б.н., доц. кафедры физиологии человека и животных Национального университета РУз.
20. Зияева Шахида Тулаевна (ответственный секретарь) – к.м.н., доц. каф. фармакология, физиология ТашПМИ.
21. Ражабов Гулом Хурсанович – к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.

Зарубежные члены редколлегии:

22. Хамидова Гулзод Махсutowна – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
23. Кравченко Ирина Эдуардовна – д.м.н., проф., кафедры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

Редакционный совет:

акад. Арипова Т.У. (Ташкент)
акад. РАН Кукес В.Г. (Москва)
акад. Тулегенова А.У. (Астана)
акад. Раменская Г.В. (Москва)
акад. Иноятова Ф.И. (Ташкент)

проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)
проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)
проф. Нуралиев Н.А. (Бухара)
проф. Туйчиев Л.Н. (Ташкент)

Ташкент – 2026

УДК 616-008.9:577.23:57.086.83

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Зупарова Камола Талиховна - [ORCID](#)

Ташкентский государственный медицинский университет
drkzuparova@icloud.com

Ключевые слова: *метаболический синдром, митохондриальный мембранный потенциал, JC-1, дифференциальная диагностика, ROC-анализ, мелатонин, окислительный стресс, антиоксидантные ферменты, печень, экспериментальная модель.*

Актуальность. Традиционная диагностика метаболического синдрома (МС) в клинике строится на сумме балльных критериев: окружность талии, уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), артериального давления и глюкозы натощак. Однако прямой перенос этих антропоцентричных критериев на экспериментальных животных (грызунов, данио-рерио, приматов) часто приводит к ложноположительным или ложноотрицательным результатам. Основная проблема заключается в том, что МС – это не нозологическая единица с единым патогенезом, а спектр состояний от «метаболически здорового ожирения» (МЗО) до тяжелой инсулинорезистентности с липотоксическим повреждением органов [2, 8].

В проспективных когортных исследованиях 2025 года показано, что фенотип МЗО нестабилен во времени, а в качестве предикторов его конверсии в МС идентифицированы сывороточные маркёры: sST2 (soluble suppression of

tumorigenicity 2) – растворимая форма рецептора ИЛ-33, и GDF-15 (growth differentiation factor 15) – маркёр митохондриального стресса [10, 22]. Традиционная гистологическая оценка жировой ткани по наличию CLS (crown-like structures) дополняется в современных работах этими сывороточными предикторами дестабилизации адаптивного фенотипа. Их мониторинг в динамике (например, на 4-й, 8-й и 12-й неделях высокожировой диеты) позволяет зафиксировать момент перехода от «метаболически здорового» ожирения к патологическому ещё до морфологических изменений [10, 22].

Серия работ 2025 года идентифицировала роль врождённых лимфоидных клеток 2 типа (ILC2) в жировой ткани [4, 7]. В висцеральном жире мышей на высокожировой диете показано, что истощение популяции ILC2 предшествует накоплению провоспалительных макрофагов M1, а активация ILC2 цитокинами (ИЛ-25, ИЛ-33) или их адаптивный перенос предотвращает формирование CLS даже при сохраня-

ющемся ожирении [4]. У мышей, дефицитных по сигнальному пути, критически важному для функционирования ILC2 (нокаут гена IL33, кодирующего ST2), наблюдается ускоренное развитие инсулинорезистентности и гипертрофии адипоцитов при высокожировой диете [4]. Примечательно, что sST2, являясь растворимой формой рецептора ИЛ-33, выступает эндогенным ингибитором сигнального пути ИЛ-33/ST2, регулирующего активность ILC2. Повышение sST2 в сыворотке отражает блокаду этого защитного пути и коррелирует с тяжестью метаболических нарушений [10]. Таким образом, ось sST2/ILC2 может служить связующим звеном между иммунной дисфункцией жировой ткани и системными проявлениями МС.

Параллельно с иммунными механизмами, центральную роль в патогенезе МС играет митохондриальная дисфункция. Митохондрии являются не только основными продуцентами АТФ, но и ключевыми регуляторами окислительно-восстановительного гомеостаза, кальциевого сигналинга и апоптоза. При избыточном поступлении свободных жирных кислот и фруктозы, характерном для МС, происходит перегрузка дыхательной цепи митохондрий, усиление продукции активных форм кислорода (АФК) и, как следствие, снижение трансмембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) [6, 11]. Падение $\Delta\Psi_m$ ниже критического уровня ведёт к открытию митохондриальных пор переходной проницаемости (mPTP), выходу цитохрома C и запуску каспазного каскада, что является общим механизмом перехода от стеатоза к стеатогепатиту [14, 12]. GDF-15, в свою очередь, секретируется именно в ответ

на митохондриальный стресс и рассматривается как интегрированный маркер дисфункции этих органелл [22].

Флуоресцентный метод оценки $\Delta\Psi_m$ с использованием красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлоро-1,1',3,3'-тетраэтилбензимидазолкарбоцианин иодид) является одним из наиболее чувствительных и воспроизводимых подходов для количественной оценки функционального состояния митохондрий в эксперименте [3]. JC-1 обратимо накапливается в митохондриях в зависимости от величины мембранного потенциала: при высоком $\Delta\Psi_m$ краситель образует J-агрегаты, флуоресцирующие в красной области спектра, тогда как при деполяризации мембраны он переходит в мономерную форму с зелёной флуоресценцией. Отношение интенсивности красной флуоресценции к зелёной (Red/Green ratio) прямо пропорционально величине $\Delta\Psi_m$ и позволяет объективно судить о сохранности митохондриального аппарата клетки. Преимуществом данного метода является его применимость на свежевыделенных митохондриях, что исключает артефакты, связанные с клеточной культурой.

Несмотря на очевидную патогенетическую значимость митохондриальной дисфункции, в современной экспериментальной практике отсутствуют стандартизованные протоколы, позволяющие использовать параметры митохондрий в качестве дифференциально-диагностических критериев МС. Большинство исследований ограничиваются констатацией факта снижения $\Delta\Psi_m$, не оценивая его диагностическую точность количественно. Внедрение ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) позволяет рассчитать

площадь под кривой (AUC), определить оптимальный порог отсечения (cut-off) и вычислить операционные характеристики (чувствительность, специфичность), превращая лабораторный показатель в инструмент классификации «болен/здоров». Такой подход принципиально меняет логику экспериментальной диагностики: вместо качественного описания исследователь получает воспроизводимый алгоритм верификации фенотипа МС, не зависящий от антропометрических показателей.

Цель исследования - разработать и экспериментально обосновать алгоритм дифференциальной верификации фенотипических вариантов метаболического синдрома у лабораторных животных.

Материалы и методы исследования. Для осуществления поставленной цели нами было отобрано 48 нокаутных мышей мужского пола в возрасте 2-3 мес для проведения физиологических экспериментов. Животные содержались в клетках с древесной подстилкой по 1-3 особи. Для поддержания стабильных условий среды клетки размещали в системе Noroit A-Box 120 (Франция) с 12-часовым световым циклом (7:00-20:00 - светлая фаза при освещении люминесцентными лампами; 20:00-7:00 - темная фаза), температурой воздуха 22-25°C, относительной влажностью 50-60%, фильтрацией воздуха через HEPA и контролируемым воздухообменом. Мыши имели свободный доступ к питьевой воде и корму для лабораторных животных.

Метаболический синдром у мышей вызывали с помощью напитка Кока-Кола продолжительностью 3-4 недели.

Все мыши были разделены на 3 группы:

1 группа - 16 мышей с искусственно созданным метаболическим синдромом (без коррекции)

2 группа - 16 мышей с метаболическим синдромом, который коррегировался с помощью мелатонина

3 группа - 16 мышей - интактные

Были определены измерение потенциала митохондриальной мембраны и определение антиоксидантного статуса.

По завершении экспериментального периода животных выводили из эксперимента под ингаляционным наркозом и извлекали печень. Ткань печени промывали охлажденным физиологическим раствором для удаления остатков крови, взвешивали и немедленно использовали для выделения митохондрий.

Выделение митохондрий проводили с использованием набора Animal Tissue/Cell Mitochondria Isolation Kit, Cat. № G3750-50T (Servicebio, Wuhan Servicebio Technology Co., Ltd., Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Для каждого образца использовали 50 мг свежей ткани печени. Ткань измельчали и гомогенизировали в 1 мл предварительно охлажденного буфера изоляции в гомогенизаторе тканей с низкотемпературной морозильной камерой (-50°C) (Кат. №: SWE-FP). Полученный гомогенат центрифугировали при 1000 g в течение 10 минут при 4°C для удаления ядер и клеточного дебриса. Супернатант переносили в новую пробирку и повторно центрифугировали при 1000 g в течение 10 минут при 4°C. Далее супернатант центрифугировали при 12 000 g в течение 10 минут при 4°C для осаждения митохондрий. Образовавшийся осадок (митохондриальная фракция) аккуратно ресуспен-

дировали в 50–100 мкл буфера для хранения митохондрий и использовали немедленно для анализа.

Концентрацию белка в митохондриальной суспензии определяли методом бицинхониновой кислоты (BCA) с использованием набора Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Определение потенциала митохондриальной мембраны ($\Delta\Psi_m$) проводили с использованием набора Servicebio® JC-1 Mitochondrial Membrane Potential Assay Kit, Cat. № G1515-100T (Servicebio, Wuhan Servicebio Technology Co., Ltd., Китай). Рабочий раствор JC-1 готовили согласно инструкции производителя: 2 мкл JC-1 (500×) смешивали с 900 мкл JC-1 Diluent, затем добавляли 100 мкл JC-1 Buffer (10×) с тщательным перемешиванием в указанной последовательности.

Анализ проводили в 96-луночном планшете. В каждую лунку вносили 90 мкл рабочего раствора JC-1 и 10 мкл митохондриальной суспензии, содержащей 20 мкг белка (общий объём 100 мкл). Образцы инкубировали при 37°C в течение 20 минут в тёмных условиях. Измерения проводили немедленно после инкубации (не позднее 30 минут).

Флуоресценцию регистрировали на планшетном флуориметре Synergy™ HT Microplate Reader (BioTek Instruments, США) при следующих параметрах: зелёная флуоресценция (JC-1 мономер) – Ex 490 нм, Em 525 нм; красная флуоресценция (JC-1 агрегат) – Ex 525 нм, Em 590 нм. Результаты выражали в виде отношения интенсивности красной к зелёной флуоресценции (Red/Green ratio). Снижение показателя Red/Green свидетельствовало о деполяризации

митохондрий и нарушении митохондриального мембранного потенциала.

Для биохимического анализа навеску ткани печени массой 50 мг гомогенизировали в 30 мкл RIPA-буфера на льду с последующим центрифугированием при 10 000 g в течение 10–15 минут при 4 °C. Надосадочную жидкость использовали для дальнейших исследований. Концентрацию белка определяли методом BCA с последующей нормализацией ферментативной активности на мг белка.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием GraphPad Prism 8.0. С учетом небольшого объема выборки преимущественно применяли непараметрические статистические методы. Для сравнения независимых и зависимых групп использовали критерий Манна–Уитни или Краскала–Уоллиса с последующим post-hoc-тестом Данна и критерий Уилкоксона соответственно. Парные сравнения проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни с поправкой Холма–Бонферрони на множественные сравнения. Для оценки способности изучаемых параметров ($\Delta\Psi_m$, CAT, GSH-Px, T-SOD) дифференцировать экспериментальные группы применяли метод построения характеристических кривых (Receiver Operating Characteristic, ROC-анализ). Данный метод позволяет количественно оценить диагностическую точность каждого показателя и определить его пригодность в качестве дифференциального критерия метаболического синдрома в условиях эксперимента. Различия считали статистически значимыми при скорректированном $p < 0.05$.

Результаты исследований. Анализ потенциала митохондриальной мем-

браны ($\Delta\Psi_m$) в печени экспериментальных животных показал достоверные межгрупповые различия (Таблица 1, Рисунок 1).

В группе метаболического синдрома (Группа 1) значение Red/Green ratio составило $3,532 \pm 0,609$, что статистически значимо ниже по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о выраженной деполяризации митохондриальной мембраны и нарушении функционального состояния митохондрий при метаболическом синдроме.

В группе метаболического синдрома на фоне введения мелатонина (Группа 2) показатель составил $7,792 \pm 1,325$. По сравнению с группой метабо-

лического синдрома наблюдалось увеличение Red/Green ratio более чем в 2 раза, что указывает на частичное восстановление митохондриального мембранного потенциала.

В интактной группе (Группа 3) значение $\Delta\Psi_m$ составило $10,683 \pm 3,620$ и было максимальным среди исследуемых групп, отражая нормальное функциональное состояние митохондрий.

Таким образом, метаболический синдром сопровождался значительным снижением митохондриального мембранного потенциала в печени, тогда как применение мелатонина способствовало его частичной нормализации, приближая показатели к уровню интактных животных.

Таблица 1

Показатели потенциала митохондриальной мембраны (Red/Green ratio) в печени экспериментальных животных ($M \pm SD$; $p \leq 0,05$; $n=3$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Потенциал митохондриальной мембраны (Red/Green ratio)	$3,532^* \pm 0,609$	$7,792 \pm 1,325$	$10,683 \pm 3,620$

* – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$).

Анализ митохондриального мембранного потенциала в гепатоцитах выявил статистически значимые межгрупповые различия (критерий Краскала–Уоллиса, $p < 0,001$).

В группе 1 (МС без коррекции) показатель Red/Green ratio составил $3,532 \pm 0,609$, что было достоверно ниже, чем в группе 3 интактных животных ($10,683 \pm 3,620$; post-hoc Данна, $p < 0,001$). Снижение Red/Green ratio в 3,0 раза относительно контроля свидетельствует о выраженной деполяризации митохондриальной мембраны, характерной

для открытия митохондриальных пор переходной проницаемости (mPTP) и инициации апоптотического каскада в условиях оксидативного стресса, индуцированного потреблением Кока-Колы.

В группе 2 (МС + мелатонин) мембранный потенциал ($7,792 \pm 1,325$) был статистически значимо выше, чем в группе 1 ($p < 0,01$), однако оставался ниже уровня интактного контроля ($p < 0,05$). Мелатонин способствовал повышению $\Delta\Psi_m$ в 2,2 раза по сравнению с нелеченым МС, однако полного восста-

новления до контрольных значений не произошло, что указывает на частичный, но не исчерпывающий протектив-

ный эффект мелатонина в отношении митохондриальной дисфункции гепатоцитов.

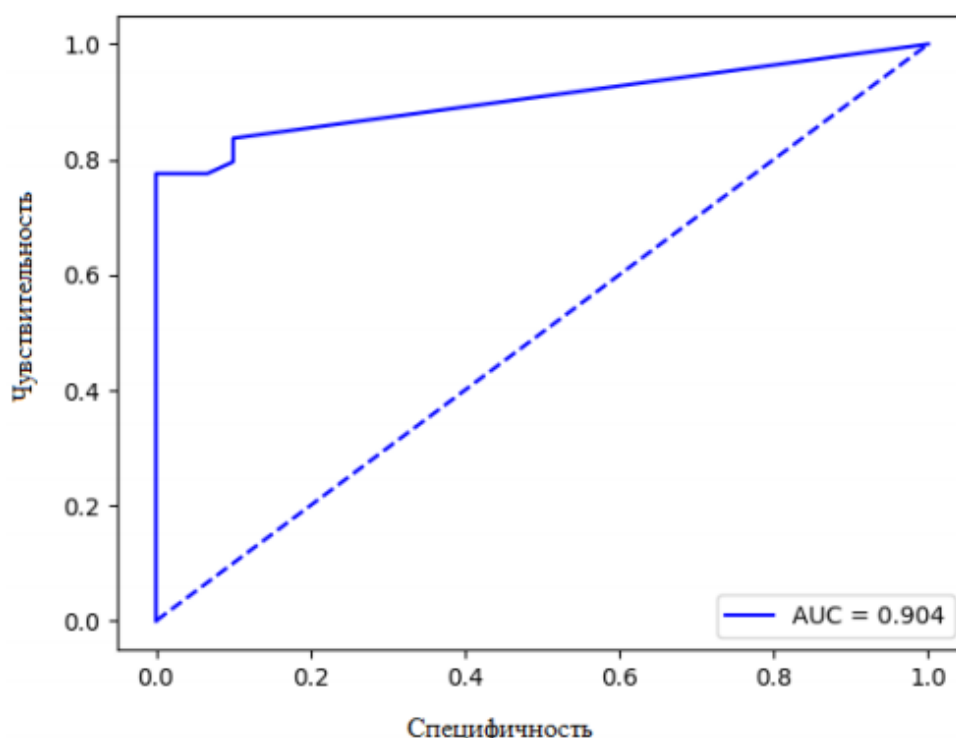


Рис. 1. Построение ROC - кривой для $\Delta\Psi m$

ROC-анализ продемонстрировал высокую диагностическую эффективность исследуемой модели. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,904, что свидетельствует о высокой дискриминационной способности модели в отношении исследуемого признака. ROC-кривая располагается значительно выше линии случайной классификации и приближается к верхнему левому углу координат, указывая на оптимальное сочетание чувствительности и специфичности. Полученные результаты подтверждают высокую точность модели и ее потенциальную диагностическую ценность.

Критерий Шапиро-Уилка (W) для 1 группы был равен 0,793 при $p \leq 0,05$, для 2 группы 0,798 при $p \leq 0,05$, для 3 группы 0,797 при $p \leq 0,05$. Распреде-

ние статистически значимо отклоняется от нормального.

Критерий Пирсона (χ^2) для 1 группы 0,634, для 2 группы - 0,568, для 3 группы 0,430. Для всех трёх случаев число степеней свободы $df=3$, критическое значение $\chi_{крит2}=7.815$ (при $\alpha=0.05$).

Как известно, при избыточном поступлении калорий адипоциты увеличиваются в размерах. Гипертрофированные жировые клетки хуже снабжаются кислородом, что приводит к локальной гипоксии жировой ткани. На фоне гипоксии активируются стрессовые внутриклеточные сигнальные пути, усиливается продукция провоспалительных медиаторов и происходит привлечение макрофагов в жировую ткань. В результате жировая ткань превращается из энергетического депо

в источник хронического воспаления. При ожирении повышается секреция TNF- α , IL-6, IL-1 β , лептина, хемокинов и других факторов, а воспалительный процесс особенно выражен при висцеральном типе ожирения.

Митохондриальная дисфункция рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени. Pessayre и Fromenty (2005) показали, что при стеатозе и стеатогепатите нарушается работа дыхательной цепи митохондрий, усиливается продукция активных форм кислорода и происходит снижение мембранного потенциала, что приводит к прогрессированию клеточного повреждения [1]. Аналогично, Nassir и Ibdah (2014) в обзоре, посвящённом роли митохондрий при NAFLD, подчёркивают, что избыточная липидная нагрузка приводит к нарушению β -окисления, дисфункции электрон-транспортной цепи и снижению $\Delta\Psi_m$, что является важным звеном метаболической декомпенсации гепатоцитов [2].

Выраженное снижение Red/Green ratio в группе метаболического синдрома в настоящем исследовании полностью согласуется с этими данными и подтверждает развитие митохондриальной деполяризации в ткани печени при системных метаболических нарушениях.

Заключение и обсуждение. Проведённое исследование было направлено на экспериментальное обоснование дифференцированного подхода к верификации метаболического синдрома, основанного не на сумме клинических критериев, а на функциональной оценке состояния митохондрий печени –

органа, выступающего центральным звеном метаболической дезинтеграции при MC [17, 19].

Ключевым результатом работы является установление факта глубокой деполяризации митохондриальной мембраны гепатоцитов при экспериментальном MC: Red/Green ratio в группе 1 ($3,532 \pm 0,609$) был в 3,0 раза ниже, чем в интактной группе ($10,683 \pm 3,620$). Это снижение не просто статистически значимо ($p < 0,001$), но и патофизиологически однозначно: падение $\Delta\Psi_m$ ниже критического порога означает открытие митохондриальных пор переходной проницаемости (mPTP), утечку протонов, прекращение окислительного фосфорилирования и инициацию апоптотического каскада. В литературе эти события описываются как центральный механизм перехода от стеатоза к стеатогепатиту [12, 14].

Как известно, при избыточном поступлении калорий адипоциты увеличиваются в размерах. Гипертрофированные жировые клетки хуже снабжаются кислородом, что приводит к локальной гипоксии жировой ткани. На фоне гипоксии активируются стрессовые внутриклеточные сигнальные пути, усиливается продукция провоспалительных медиаторов и происходит привлечение макрофагов в жировую ткань [2]. В результате жировая ткань превращается из энергетического депо в источник хронического воспаления. При ожирении повышается секреция TNF- α , IL-6, IL-1 β , лептина, хемокинов и других факторов, а воспалительный процесс особенно выражен при висцеральном типе ожирения [8].

Митохондриальная дисфункция рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов ме-

таболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени [1, 6, 11, 18]. Pessayre и Fromenty (2005) показали, что при стеатозе и стеатогепатите нарушается работа дыхательной цепи митохондрий, усиливается продукция активных форм кислорода и происходит снижение мембранного потенциала, что приводит к прогрессированию клеточного повреждения [14]. Аналогично, Nassir и Ibdah (2014) в обзоре, посвящённом роли митохондрий при NAFLD, подчёркивают, что избыточная липидная нагрузка приводит к нарушению β -окисления, дисфункции электрон-транспортной цепи и снижению $\Delta\Psi_m$, что является важным звеном метаболической декомпенсации гепатоцитов [12]. Выраженное снижение Red/Green ratio в группе метаболического синдрома в настоящем исследовании полностью согласуется с этими данными и подтверждает развитие митохондриальной деполяризации в ткани печени при системных метаболических нарушениях.

Снижение Red/Green ratio в 3,0 раза по сравнению с контролем, зафиксированное в нашем эксперименте, превышает степень деполяризации, о которой сообщают многие авторы при использовании классической HFD-модели (обычно 1,5–2,0-кратное снижение). Мы связываем это с особенностями использованной модели: Кока-Кола содержит одновременно высокофруктозный сироп (активирующий липогенез *de novo* в печени) и насыщенные жиры. Сочетание двух диетогенных факторов, по-видимому, даёт синергетический эффект, ускоряя митохондриальную дисфункцию, что согласуется с данными о роли фруктозы в патогенезе NAFLD [6, 9]. Этот результат важен

для планирования будущих экспериментов: модель «Кока-Кола» позволяет получить выраженный фенотип МС в более короткие сроки (3–4 недели), чем классическая высокожировая диета.

Результаты ROC-анализа ($AUC = 0,904$) свидетельствуют, что $\Delta\Psi_m$ обладает отличной дифференцирующей способностью и может служить референсным маркёром для подтверждения МС в данной экспериментальной модели. Высокое значение $AUC (> 0,9)$ означает, что при пороговом значении Red/Green ratio, определённом по максимуму индекса Юдена, метод корректно классифицирует животное как больное или здоровое более чем в 90% случаев. Это существенно выше диагностической точности отдельных компонентов клинических критериев (например, гипергликемии натощак или гипертриглицеридемии), которые у грызунов обладают значительной вариабельностью.

Следует особо отметить, что характер распределения данных во всех трёх группах (критерий Шапиро–Уилка $W \approx 0,79$, $p \leq 0,05$) статистически значимо отклонялся от нормального. Именно это обстоятельство обосновывает наш выбор непараметрических методов (Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Данна) и применение ROC-анализа, который не требует гауссовского распределения, а опирается на ранговую классификацию. Критерий Пирсона (χ^2 от 0,430 до 0,634 при критическом 7,815) подтвердил отсутствие аномальных выбросов в выборках, что дополнительно валидирует надёжность полученных результатов.

Применение мелатонина (группа 2) привело к повышению $\Delta\Psi_m$ до $7,792 \pm$

1,325, что в 2,2 раза выше, чем в группе МС без коррекции, но всё ещё достоверно ниже интактного контроля. Это указывает на два важных обстоятельства. Во-первых, мелатонин действительно обладает митохондриопротективным действием, что согласуется с данными о его способности напрямую нейтрализовать активные формы кислорода, ингибировать открытие mPTP и активировать сиртуин-зависимые пути биогенеза митохондрий [15, 16, 20]. Тот факт, что $\Delta\Psi_m$ статистически значимо отличает группу 2 от группы 1, позволяет рекомендовать этот показатель в качестве объективного критерия эффективности антиоксидантной терапии – независимо от динамики массы тела или уровней гликемии. Во-вторых, неполное восстановление $\Delta\Psi_m$ (группа 2 vs группа 3 остаются статистически различимы) говорит о том, что монотерапия мелатонином недостаточна для полной нормализации митохондриальной функции при уже развившемся МС. Это обосновывает дальнейший поиск комбинированных схем коррекции и одновременно подтверждает чувствительность $\Delta\Psi_m$ к остаточной дисфункции.

В актуальности работы мы обсуждали данные 2025 года о роли sST2 и GDF-15 как предикторов конверсии «метаболически здорового» ожирения в МС. Хотя в настоящем исследовании мы не измеряли сывороточные уровни этих маркёров, полученная нами динамика $\Delta\Psi_m$ позволяет предложить патофизиологическую гипотезу для будущих исследований. Известно, что GDF-15 является белком митохондриального стрессового ответа, секретруемым при нарушении целостности мембраны митохондрий [22]. Можно

предположить, что зафиксированная нами деполяризация митохондриальной мембраны в гепатоцитах (снижение Red/Green ratio) является тем самым триггером, который запускает выброс GDF-15 в кровоток, сигнализируя о переходе от адаптивного ожирения к патологическому.

Аналогично, sST2 – растворимая «ловушка» для ИЛ-33 – отражает степень истощения сигнального пути, критичного для функционирования ILC2 в жировой ткани [4, 7, 10]. Поскольку в нашей модели использовалась Кока-Кола, содержащая фруктозу, которая, как показано в литературе, более выраженно активирует висцеральное ожирение и системное воспаление, чем эквивалентная калорийность из жиров, мы предполагаем, что измерение sST2 в сочетании с $\Delta\Psi_m$ могло бы стать мощной дифференциальной панелью: $\Delta\Psi_m$ отражает печёночный компонент МС, а sST2 – адипозно-иммунный. Это направление заслуживает отдельного исследования.

Таким образом, включение $\Delta\Psi_m$ в экспериментальный протокол позволяет решить три дифференциально-диагностические задачи одновременно: верифицировать наличие МС (AUC > 0,9 vs интактный контроль); оценить эффект терапии (сравнение «леченые vs нелеченые»); определить полноту восстановления (сравнение «леченые vs интактные»). Именно это трёхэтапное разграничение и составляет суть предлагаемого дифференциального подхода [5, 13, 21].

Выводы:

1. Экспериментальный метаболический синдром, индуцированный 4-недельным потреблением Кока-Колы у мышей, характеризуется выра-

женной деполяризацией митохондриальной мембраны гепатоцитов: Red/Green ratio снижается в 3,0 раза относительно интактного контроля ($3,532 \pm 0,609$ vs $10,683 \pm 3,620$; $p < 0,001$), что свидетельствует о глубокой митохондриальной дисфункции как центральном звене патогенеза.

2. Показатель митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$), оценённый методом JC-1, обладает отличной дифференцирующей способностью в отношении верификации МС в эксперименте: AUC по данным ROC-анализа составляет 0,904, что существенно превышает порог клинически значимой классификации (0,8) и обосновывает включение данного параметра в дифференциально-диагностический алгоритм.

3. Применение мелатонина оказывает частичный протективный эффект в отношении митохондриальной дисфункции: $\Delta\Psi_m$ возрастает в 2,2 раза по сравнению с нелеченым МС, однако не достигает уровня интактных животных, что указывает на необходимость комбинированных схем коррекции и одновременно подтверждает чувствительность $\Delta\Psi_m$ как инструмента мониторинга эффективности терапии.

4. Предложенный дифференциальный подход, основанный на функциональной оценке митохондрий печени, позволяет преодолеть ограничения «суммы балльных критериев» и объективизировать стадию метаболических нарушений в эксперименте независимо от антропометрических показателей.

5. Перспективным направлением дальнейших исследований является создание комбинированной диагностической панели, объединяющей $\Delta\Psi_m$

с сывороточными маркерами дестабилизации метаболически здорового ожирения (sST2, GDF-15), что позволит разграничивать адаптивные и патологические фенотипы на доклиническом этапе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Begriche K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58, № 4. – P. 1497–1507. doi:10.1002/hep.26226.
2. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 163–177. doi:10.1016/j.beem.2013.02.005.
3. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochemical Journal*. – 2011. – Vol. 435, № 2. – P. 297–312. doi:10.1042/BJ20110162.
4. Cardoso F., Klein Wolterink R.G.J., Godinho-Silva C. et al. Neuro-mesenchymal units control ILC2 and obesity via a brain-adipose circuit // *Nature*. – 2025. – Vol. 637, № 8046. – P. 479–488. doi:10.1038/s41586-024-08243-y.
5. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24, № 7. – P. 908–922. doi:10.1038/s41591-018-0104-9.
6. Fromenty B., Roden M. Mitochondrial alterations in non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes // *Journal of Hepatology*. – 2025. – Vol. 82, № 2. – P. 345–362. doi:10.1016/j.jhep.2024.10.015.
7. Hildreth A.D., O'Sullivan T.E. Tissue-resident innate lymphoid cells in metabolic homeostasis and disease // *Nature Reviews Immunology*. – 2025. – Vol. 25, №

1. – P. 42–58. doi:10.1038/s41577-024-01075-z.
8. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders // *Nature*. – 2017. – Vol. 542, № 7640. – P. 177–185. doi:10.1038/nature21363.
9. Koliaki C., Szendroedi J., Kaul K. et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis // *Cell Metabolism*. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 739–746. doi:10.1016/j.cmet.2015.04.004.
10. Liu Z., Zhang H., Wu T. et al. Soluble ST2 is associated with metabolic syndrome and its components in a Chinese community population // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2025. – Vol. 35, № 3. – P. 103756. doi:10.1016/j.numecd.2024.103756.
11. Mantena S.K., King A.L., Andringa K.K. et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol- and obesity-induced fatty liver diseases // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2008. – Vol. 44, № 7. – P. 1259–1272. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.029.
12. Nassir F., Ibdah J.A. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 8713–8742. doi:10.3390/ijms15058713.
13. Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes // *Nature*. – 2014. – Vol. 510, № 7503. – P. 84–91. doi:10.1038/nature13478.
14. Pessayre D., Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease // *Journal of Hepatology*. – 2005. – Vol. 42, № 6. – P. 928–940. doi:10.1016/j.jhep.2005.03.004.
15. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X. et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers // *Journal of Pineal Research*. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 253–278. doi:10.1111/jpi.12360.
16. Reiter R.J., Sharma R., Tan D.X. et al. Melatonin and mitochondrial function: new insights for the prevention and treatment of metabolic diseases // *Journal of Pineal Research*. – 2025. – Vol. 78, № 1. – P. e70002. doi:10.1111/jpi.70002.
17. Samuel V.T., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases // *Cell Metabolism*. – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 22–41. doi:10.1016/j.cmet.2017.08.002.
18. Spinelli J.B., Haigis M.C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism // *Nature Cell Biology*. – 2018. – Vol. 20, № 7. – P. 745–754. doi:10.1038/s41556-018-0124-1.
19. Sunny N.S., Parks E.J. Hepatic mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // *Annual Review of Nutrition*. – 2025. – Vol. 45. – P. 201–225. doi:10.1146/annurev-nutr-062424-013456.
20. Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 2124. doi:10.3390/ijms17122124.
21. Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 32–42. doi:10.1038/nrgastro.2016.147.
22. Wang Y., Chen J., Li X. et al. Growth differentiation factor 15 is associated with metabolic syndrome and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study // *Cardiovascular Diabetology*. – 2025. – Vol. 24, Article 112. doi:10.1186/s12933-025-02645-2.

SUMMARY**FEATURES OF A DIFFERENTIAL APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF METABOLIC SYNDROME IN EXPERIMENTAL CONDITIONS****Zuparova Kamola Talihovna***Tashkent State Medical University*
drkzuparova@icloud.com

Keywords: *metabolic syndrome, mitochondrial membrane potential, JC-1, differential diagnosis, ROC analysis, melatonin, oxidative stress, antioxidant enzymes, liver, experimental model.*

This article explores the development and experimental validation of a differential diagnostic approach for metabolic syndrome (MS) based on liver mitochondrial function. The authors propose a differential algorithm that allows not only to confirm the presence of MS but also to evaluate the effectiveness of therapy and the degree of restoration of mitochondrial function. A promising direction is the development of a combined panel including the serum markers sST2 and GDF 15 to differentiate adaptive and pathological phenotypes at the preclinical stage.

REZUME**EKSPERIMENTAL SHAROITLARDA METABOLIK SINDROM TASHXISINI QO'YISHGA DIFFERENSIAL YONDASHUVNING XUSUSIYATLARI****Zuparova Kamola Talihovna***Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*
drkzuparova@icloud.com

Kalit so'zlar: *metabolik sindrom, mitoxondrial membrana potentsiali, JC-1, differentsial tashxis, ROC tahlili, melatonin, oksidlovchi stress, antioksidant fermentlar, jigar, eksperimental model.*

Ushbu maqolada jigar mitoxondrial funktsiyasiga asoslangan metabolik sindrom (MS) uchun differentsial diagnostika yondashuvini ishlab chiqish va eksperimental tasdiqlash o'rganiladi. Mualliflar nafaqat MS mavjudligini tasdiqlash, balki terapiya samaradorligini va mitoxondrial funktsiyani tiklash darajasini baholash imkonini beruvchi differentsial algoritmnini taklif qilishadi. Klinikgacha bo'lgan bosqichda adaptiv va patologik fenotiplarni farqlash uchun sST2 va GDF 15 zardob markerlarini o'z ichiga olgan birlashtirilgan panelni ishlab chiqish istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.