

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра нормальной физиологии

КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Сборник материалов республиканской научно-практической конференции
с международным участием,
включающей сателлитный симпозиум «ГрГМУ-МГУ:
роль газотрансмиттеров в изменениях микрореологических свойств
эритроцитов и эффективности транспорта кислорода»

19 мая 2026 года

Под редакцией профессора В. В. Зинчука

Гродно
ГрГМУ
2026

УДК 612.014.464:005.745(06)

ББК 28.707я431

К 44

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ (протокол № 10 от 30.04.2026).

Редакционная коллегия:

ректор ГрГМУ, д-р мед. наук, проф. И. Г. Жук;
проректор по научной работе ГрГМУ, канд. мед. наук,
доц. М. Н. Курбат;
зав. каф. нормальной физиологии ГрГМУ, д-р мед. наук,
проф. В. В. Зинчук.

Рецензенты:

зав. каф. фармакологии имени профессора М. В. Кораблёва ГрГМУ,
д-р биол. наук, доц. В. И. Козловский;
зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии
им. С. И. Гельберга ГрГМУ, д-р мед. наук, проф. В. М. Шейбак.

К 44 **Кислород** и свободные радикалы : сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием, включающей сателлитный симпозиум «ГрГМУ-МГУ: роль газотрансмиттеров в изменениях микрореологических свойств эритроцитов и эффективности транспорта кислорода», 19 мая 2026 г. / под ред. проф. В. В. Зинчука. – Электрон. текст. дан. (объем 2.8 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2026. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

ISBN 978-985-36-0080-3.

В сборнике представлены работы сотрудников научных и учебных учреждений Республики Беларусь и стран зарубежья по таким направлениям фундаментальной и клинической медицины, как: системные механизмы транспорта кислорода при гипоксических состояниях; развитие окислительного стресса в эксперименте и клинике; роль медицинских газов (газотрансмиттеров) в формировании механизмов транспорта кислорода кровью в различных условиях кислородного обеспечения организма; молекулярно-генетические маркеры (полиморфизм генов) и обеспечение кислородзависимых процессов организма; клинические (фармакологические) аспекты коррекции гипоксических состояний. Представленные работы будут полезны широкому кругу научных специалистов медико-биологического профиля и работников здравоохранения.

УДК 612.014.464:005.745(06)

ББК 28.707я431

ISBN 978-985-36-0080-3

© Гродненский государственный медицинский университет, 2026

В данном сборнике представлены материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кислород и свободные радикалы», включающей сателлитный симпозиум «ГрГМУ-МГУ: роль газотрансммиттеров в изменениях микрореологических свойств эритроцитов и эффективности транспорта кислорода», которая традиционно проводится в Гродненском государственном медицинском университете с середины 80-х годов прошлого столетия. В работе конференции планируется обсуждению актуальных вопросов фундаментальных и прикладных исследований кислородзависимых процессов в организме: системные механизмы транспорта кислорода при гипоксических состояниях; развитие окислительного стресса в эксперименте и клинике; роль медицинских газов (газотрансммиттеров) в формировании механизмов транспорта кислорода кровью в различных условиях кислородного обеспечения организма; молекулярно-генетические маркеры (полиморфизм генов) и обеспечение кислородзависимых процессов организма; клинические (фармакологические) аспекты коррекции гипоксических состояний.

Проведение конференции реализуется в рамках работы научной школы (основоположник профессор Борисюк М. В., руководитель профессор Зинчук В. В.), а также в год 100-летия со дня рождения первого сотрудника, а затем заведующего кафедры нормальной физиологии Жмакина Игоря Константиновича. Особенностью данной конференции является проведение в её рамках сателлитного симпозиума «ГрГМУ-МГУ: Роль газотрансммиттеров в изменениях микрореологических свойств эритроцитов и эффективности транспорта кислорода», инициированного сотрудниками нашего университета, а также Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова и Ярославского государственного педагогического университета имени К. Д. Ушинского.

Надеемся, что данная конференция станет важным этапом в научной жизни не только университета, но и ближнего зарубежья. Её проведение позволит обсудить актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины и наметит перспективы дальнейших исследований.

Почетный доктор Армянского университета традиционной медицины, иностранный член Академии Естественный Наук России, заведующий кафедрой нормальной физиологии Гродненского государственного медицинского университета, Беларуси, д.м.н., профессор Зинчук В. В.

ХРОНОЛОГИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

- Всесоюзный симпозиум «Система транспорта кислорода в норме и патологии» (1985);
 Всесоюзный симпозиум «Транспорт газов в системе микроциркуляции» (1987);
 Пленум Проблемной комиссии АМН СССР «Механизмы системной организации физиологических функций» (1989);
 Всесоюзный симпозиум «Транспорт кислорода и антиоксидантные системы» (1989);
 Всесоюзный симпозиум «Нарушения системы транспорта кислорода при гипоксии и принципы ее фармакологической коррекции» (1991);
 Международный симпозиум «Транспорт кислорода и механизмы антиоксидантной защиты организма» (1993);
 Международный симпозиум «Окись азота и ее биологическая роль» (1994);
 Международный симпозиум «Кислород и радикалы» (1996);
 Международный симпозиум «Биохимические механизмы эндогенной интоксикации» (1997);
 Международный симпозиум «Кислород и свободные радикалы: на перекрестке теоретических и клинических исследований» в рамках международной конференции, посвященной 40-летию ГГМИ (1998);
 Симпозиум «Кислород и свободные радикалы», в рамках международной конференции, посвященной 45-летию Гродненского государственного медицинского университета (2003);
 Симпозиум «Кислород и свободные радикалы», в рамках международной конференции, посвященной 50-летию Гродненского государственного медицинского университета (2008);
 Международная конференция, посвященная 50-летию кафедры нормальной физиологии ГрГМУ (2009);
 Республиканская научно-практическая конференция «Кислород и свободные радикалы» (2012);
 Республиканская научно-практическая конференция «Кислород и свободные радикалы» (2014);
 Республиканская научно-практическая конференция «Кислород и свободные радикалы» (2016);
 Республиканская научно-практическая конференция «Кислород и свободные радикалы» (2018);
 Международная конференция, посвященная 60-летию кафедры нормальной физиологии ГрГМУ (2019);
 Международный симпозиум «Роль микрореологии и микроциркуляции при разных вариантах обеспечения организма кислородом» (2021);
 Международный интернет-симпозиум «Микроциркуляция, реография крови и кислородный гомеостаз» (2022);
 Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 85-летию со дня рождения профессора Борисюка Михаила Владимировича (2022);
 Научно-практическая конференция с международным участием «Кислород и свободные радикалы» (2022);
 Межвузовский научный симпозиум с международным участием, посвященный 110-летию со дня рождения академика Н.И.Аринчина (2024);
 Научно-практическая конференция с международным участием «Кислород и свободные радикалы» (2024);
 Научно-практическая конференция с международным участием «Кислород и свободные радикалы» (2026).

МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ МОНООКСИДА АЗОТА ЭРИТРОЦИТОВ В АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ *IN VIVO* И *IN VITRO*

Акулич Н. В.¹, Зинчук В. В.²

¹Республиканский научно-практический центр спорта
Минск, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь

Введение. Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся исследования механизмов гипоксии, существуют разночтения в использовании термина «гипоксия» и «нормоксия». В частности, термин «нормоксия» почти повсеместно используется для описания «нормального» уровня кислорода при проведении исследований *in vitro* с культурами тканей – около 20-21% кислорода, хотя уже в альвеолах лёгких уровень O₂ снижается примерно до 14,5%, а в периферических (по отношению к легким) тканях медианный уровень O₂ варьируется от 3,4% до 6,8%. Измерения оксигенации *in vivo* показывают, что существуют значимые различия не только между тканями, но и в ее пределах [1]. Несмотря на сложность создания гипоксии для различных тканей организма разработаны устройства, в которых использование газовой смеси с низким содержанием кислорода тождественно понятию гипоксия [2, с. 37].

Поскольку периферические ткани подвергаются воздействию кислорода примерно на 75% ниже, чем атмосферный воздух, предполагается, что 5% кислорода (38 мм рт.ст.) является более точным приближением насыщения тканей, и это следует рассматривать как «физиоксию», с которой следует сравнивать другие экспериментальные условия. Следовательно, для создания гипоксических условий требуется менее 5% кислорода в модельной газовой среде. В последние годы актуальными являются исследования [3], согласно которым механизм адаптации к гипоксическим состояниям функционирует с участием газотрансмиттера монооксида азота (NO), который, обладая рядом уникальных физико-химических свойств, играет роль регулятора функциональной активности гемоглобина эритроцитов. Эритроциты млекопитающих не содержат ядра и митохондрий, что, вероятно, снижает потребность этих клеток в кислороде, и известно [4], что отсутствие доступа к O₂ при хранении крови способствует повышению качества эритроцитарной массы и минимизирует побочные эффекты у реципиента клеточного продукта.

Поскольку красные кровяные тельца имеют эти особенности метаболизма, то актуальность исследования состоит в сравнительном анализе механизмов участия монооксида азота эритроцитов в адаптации к гипоксии *in vivo* и *in vitro*.

Цель. Выяснить механизмы участия монооксида азота эритроцитов в адаптации к гипоксии *in vivo* и *in vitro*.

Методы исследования. В исследовании *in vivo* принимали участие спортсмены национальной команды по биатлону (высота 1950 м, давление 600 мм рт.ст. – гипобарическая гипоксия), а для модели *in vitro* использовалась суспензия эритроцитов. Для оценки механизмов влияния гипоксии *in vitro* в перчаточном боксе создавали искусственную газовую среду, содержащую 5% CO₂ и 4% O₂.

Концентрацию монооксида азота в клетках определяли с использованием 4-амино-5-метиламино-2',7'-дифторфлуоресцеина (DAF-FM DA). DAF-FM DA использовался для определения внутриклеточной концентрации NO. Оценку спектров суспензии эритроцитов и расчет сродства гемоглобина к кислороду определяли по показателю р50 определяли по формуле J.W.Severinghaus [5].

Интенсивность флуоресценции DAF-FM DA и одновременная регистрация спектров поглощения эритроцитарной суспензии реализована на планшетном спектрофлуориметре Biotek Synergy H1. Дополнительно проводилась оценка внутриклеточного NO на цитофлуориметре FACS ARIA (BD Bioscience, США). Определяли внутриэритроцитарную интенсивность флуоресценции DAF-FM DA в нормоцитах (субпопуляция эритроцитов, несущих на поверхности гликофорин А и имеющие линейные размеры, соответствующие эритроцитам) каждой клетке. Для логического гейтирования нормоцитов использовали моноклональные антитела к CD 235а. Анализировали в каждой пробе не менее 40 000 клеток. Анализ фиксированных и окрашенных препаратов производили с использованием микроскопа Olympus BX-53.

Оценку нитрат/нитритов проводили с использованием Measure-iT™ High-Sensitivity Nitrite Assay Kit (Molecular Probes) на планшетном спектрофлуориметра Synergy H1 (Biotek). Количественный анализ осуществляли после калибровки при титровании 11 мМ нитрита натрия. Оценку флуоресценции набора проводили при возбуждении с длиной волны 365 нм, эмиссия регистрировалась на длине волны 450 нм.

Результаты и их обсуждение. Системная адаптация к гипобарической гипоксии, которая развивалась в условиях среднегорья сопровождалась гипервентиляцией, ростом парциального давления кислорода и снижением рCO₂ на этой высоте. Величина р50 венозной крови (31,03±3,76) у спортсменов в условиях гипоксии была выше (р<0,05), чем в условиях равнины (25,59±3,01), что указывает на более высокое давление O₂ венозной крови, необходимое для полунасыщения кислородом ее гемоглобина.

Более 95% эритроцитов в условиях гипоксии *in vitro* не имели пэллора (характерной формы впадины в центре эритроцита): красные кровяные тельца представляли собой гиперхромные диски без типичной двояковогнутой формы. Гипоксия *in vivo* характеризовалась противоположными изменениями.

Поскольку клетки разного происхождения обладают разной чувствительностью и толерантностью к содержанию кислорода, следовательно, «системная» гипоксия может не затрагивать эритроциты, а другие ткани могут не только иметь более высокую чувствительность, но и реагировать на нее разнообразными системными эффектами.

Одной из возможных стратегий адаптации к гипобарической гипоксии является изменение функционирования L-аргинин-NO-системы эритроцитов. Для выяснения ее роли проведена оценка газотрансммитера монооксида азота красных кровяных телец. Установлено, что пребывание в среднегорье в течение 24 дней приводит к снижению концентрации нитрат/нитритов на 9,74% ($p < 0,05$) и 8-ми кратному росту уровня NO эритроцитов, сохраняющемуся после возвращения на равнину не менее 5 дней. Исследование *in vitro* показало, что в условиях 30-ти минутной гипоксии (5% CO₂ и 4% O₂) установлено снижение показателя р50 с 46,32 до 40,53 мм рт.ст., концентрация монооксида азота эритроцитов, измеренная по интенсивности флуоресценции DAF-FM DA, при моделировании гипоксии выросло на 15,21%, ($p < 0,05$), а концентрация нитрит/нитритов снизилась на 17,32% ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлено сходство в содержании внутриэритроцитарного газотрансммитера монооксида азота и при адаптации к гипобарической гипоксии, и в экспериментах *in vitro*. При этом сродство гемоглобина к кислороду при моделировании искусственной газовой среду, содержащей 5% CO₂ и 4% O₂ повышалось, а при вдыхании атмосферного воздуха в условиях среднегорья, по сравнению с условием равнины, было ниже. Кроме того, оценка морфоденситометрических показателей эритроцитов свидетельствует об отсутствии признаков, свидетельствующих о гипоксии, при нахождении в условиях среднегорья.

Выводы. В адаптации к гипоксии *in vivo* и *in vitro* принимает участие система монооксида азота эритроцитов. Механизмы адаптации к гипобарической гипоксии *in vivo*, в отличие от модели *in vitro*, включают снижение сродства гемоглобина к кислороду, рост площади поверхности и диаметра эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. McKeown, S. R. Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours-implications for treatment respons / S. R. McKeown // Br J Radiol. – 2014. – Vol. 87, № 1035. – Art. 20130676. – doi: 10.1259/bjr.20130676.
2. Воловец, С. А. Эффективность гипо-гипероксических тренировок в медицинской реабилитации пациентов, перенёших COVID-19 / С. А. Воловец, Т. Н. Цыганова, Н. Г. Бадалов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 35-46. – doi: 10.17816/rjpb109501.
3. Red Blood Cell Metabolism In Vivo and In Vitro / A. D'Alessandro, A. T. Anastasiadi, V. L. Tzounakas [et al.] // Metabolites. – 2023. – Vol. 13, № 7. – Art. 793. – doi: 10.3390/metabo13070793.
4. Storage-Induced Micro-Erythrocytes Can Be Quantified and Sorted by Flow Cytometry / M. Marin, S. Peltier, Y. Hadjou [et al.] // Front Physiol. – 2022. – Vol. 13. – Art. 838138. – doi: 10.3389/fphys.2022.838138.
5. Severinghaus, J. W. Blood gas calculator / J. W. Severinghaus // J Appl Physiol. – 1966. – Vol. 21, № 3. – P. 1108-1116. – doi: 10.1152/jappl.1966.21.3.1108.

НОВЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

**Аль-Джебур Д. Ш. О.¹, Глуткина Н. В.²,
Подопригора М. В.², Мятлева И. А.³**

¹Гродненский государственный университет им. Янки Купалы

²Гродненский государственный медицинский университет

³Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

Введение. Жировая ткань в организме является важным эндокринным регулятором и вовлечена в координацию многих нейроэндокринных, иммунных процессов, включая метаболизм углеводов, а ее избыток может приводить к нарушению различных метаболических путей [1, с. 26]. В связи с высокой востребованностью оценки жировотложения при решении самых разных медицинских задач предпринимались многочисленные попытки использовать наиболее доступные антропометрические параметры: рост, вес и длины обхватов талии и бедер [2]. Принятая ВОЗ классификация значений индекса массы тела для взрослых, определяющая интервалы пониженных, нормальных и повышенных значений массы тела, стала повсеместно применяемой из-за доступности этих данных, но результаты, полученные на популяционном уровне исследований, не всегда объективны для индивидуальных оценок, возможны ошибки при постановке диагноза, что обусловлено тем, что при одном и том же значении индекса массы тела соотношение между составляющими массы тела может варьировать в достаточно широких пределах.

Метаболические и циркуляторные факторы (аспросин и ингибирующий цитокин-1 макрофагов), включая окружность талии, уровень ферритина в сыворотке крови, витамин D (25(OH)D), триглицериды и систолическое артериальное давление, влияют на регуляцию аппетита у пожилых людей с сахарным диабетом 2 типа [3], и в конечном итоге, на массу тела.

Известен способ оценки доли жировой массы тела при гигиенических исследованиях мужчин-механизаторов сельского хозяйства [4], в котором определяют индекс массы тела исследуемого на основе измерения его роста и массы тела, а также установление его возраста, кроме того, дополнительно измеряют окружность талии человека и определяют долю жировой массы тела с учетом коэффициентов, установленных при обследовании группы механизаторов. Данный способ позволяет повысить точность определения доли жировой ткани в структуре массы тела для оценки состояния здоровья работающих. Однако он имеет определенные недостатки: трудоемкость, субъективен, применим только к механизаторам сельского хозяйства.

Цель. В связи с изложенным целью данной работы была разработка нового подхода к определению избыточной массы тела.

Методы исследования. Исследования были проведены на лицах мужского пола в возрастном диапазоне 30-60 лет с различной массой тела (80 исследуемых). Проводили исследование в следующих группах: контроль и при метаболических нарушениях, а именно, инсулинорезистентности с нормальной (первая группа) и избыточной (вторая группа) массой тела и ожирением I степени (третья группа). Значение индекса массы тела (ИМТ) рассчитывалось по формуле $ИМТ = P/H^2$, где ИМТ – индекс массы тела, усл. ед.; P – масса (кг); H – рост (м). Интерпретация его величины осуществлялась по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Производился забор венозной крови из локтевой вены. В полученных образцах плазмы крови определяли концентрацию аспросина методом иммуноферментного анализа при помощи тест-системы «ELISA Kit For Asprosin» (Biobase, China), а также показатели липидного (холестерол, триглицериды, холестерол, липопротеины высокой и низкой плотности) и углеводного (инсулин, инсулиноподобный фактор роста связывающего белка-1, коэнзим Q₁₀, глюкоза, гликированный гемоглобин) обмена. Для оценки данных использовались методы статистики с применением программы Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. Исследуемые лица с инсулинорезистентностью имели следующие значения ИМТ: 22,9 (22,4; 23,5), $p < 0,05$; 26,9 (25,6; 29,1), $p < 0,05$; 35,3 (32,84; 38,4) $p < 0,05$, кг/м² для каждой группы. Данные пациенты характеризовались при избыточной массе тела и ожирении I степени более высоким значением показателей липидного и углеводного обмена (в том числе по НОМА-IR) в сравнении со здоровыми. Анализ показателей липидного состава крови в группах с повышенной массой тела и ожирением I степени показывает их более высокий уровень. Кроме того, было повышено содержание инсулина у лиц с повышенной массой тела и ожирением I степени, что вполне логично.

Концентрация аспросина в плазме крови лиц с инсулинорезистентностью при нормальном индексе массы тела составила 20,95 (18,87; 25,11) пмоль/л, $p < 0,05$, что было значительно выше, чем у здоровых. У исследуемых с избыточной массой тела этот параметр имел более высокое значение 40,26 (37,36; 41,26) пмоль/л, $p < 0,05$, а при ожирении I степени его величина была равной 66,81 (62,33; 69,6) пмоль/л, $p < 0,05$. Инсулинорезистентность представляет собой такое патологическое состояние, при котором чувствительность ряда тканей (жировая, мышечная и печень) к инсулину снижается и наиболее часто выявляется при ожирении, определенную роль в развитии которого играет увеличение синтеза аспросина, что и наблюдалось в нашем исследовании.

Нами предлагается рассчитывать показатель избыточной массы тела (ПИМТ), на основании определения индекса массы тела и содержания аспросина в плазме крови с последующим расчетом его величины по формуле: $ПИМТ = (ИМТ + \text{содержание аспросина}) / 3,07$. Согласно проведенным расчетам по определению показателя избыточной массы тела по предлагаемой методике были получены следующие его значения: у здоровых с нормальной массой тела

10,00 (8,96; 11,07), при избыточной массе тела – 13,33 (12,04; 14,84) и ожирением I степени 21,94 (19,3; 24,5).

Высокий риск осложнений и смертности при ожирении и его сочетание с различными патологиями связано с полифункциональностью жировой ткани, наиболее значимой для метаболического гомеостаза является ее секреторная функция, так как синтез метаболически активных соединений, обладающих метаболическим, морфогенетическим и корригирующим воздействием практически на все системы организма, а нарушение их образования может быть ведущим фактором в альтерации метаболизма липидов и глюкозы, приводящими к развитию гиперлипидемии, дислипидемии, изменению толерантности к глюкозе, гипергликемии, инсулинорезистентности [1].

Сахарный диабет является причиной глобальной эпидемии сосудистых осложнений, затрагивающих все уровни кровообращения: от микрососудистых повреждений головного мозга, сетчатки, почек и сердца до макрососудистого атеросклероза, инсульта и сердечной недостаточности, демонстрируя, что это не просто следствие гипергликемии, а комплексный результат метаболических, воспалительных, гемодинамических нарушений, действующих на протяжении всей жизни [5].

Выводы. Таким образом, предлагаемый новый подход позволяет оценивать величину избыточной массы тела и может быть использован для оценки ее степени. Его применение обладает большой практической значимостью и перспективностью для здравоохранения, что позволит совершенствовать подходы направленной коррекции нарушений метаболизма, сопровождающихся избыточной массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новый аспект метаболических нарушений при ожирении: карбонильный стресс / А. С. Лесная, М. А. Даренская, Н. В. Семенова, Л. И. Колесникова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43, № 6. – С. 24-33. – doi: 10.18699/SSMJ20230603.
2. Роль распределения жировой ткани в организме у пациенток с метаболическим синдромом и гиперплазией эндометрия. Проспективное исследование / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, С. А. Хлынова [и др.] // Гинекология. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 129-133. – doi: 10.26442/20795696.2025.2.203247.
3. Metabolic appetite regulation in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and the role of asprosin and MIC-1 / M. Bayrak, B. Karahan, A. Lazoğlu Özkaya [et al.] // Aging Male. – 2025. – Vol. 28, № 1. – Art. 2534563. – doi: 10.1080/13685538.2025.2534563.
4. Патент № 2535786 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 5/107. Способ оценки доли жировой массы тела при гигиенических исследованиях мужчин-механизаторов сельского хозяйства : № 2013147535/14 : заявл. 24.10.2013 : опубл. 20.12.2014 / Е. С. Буянов, А. В. Спиринов, А. М. Старшов [и др.] ; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки "Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены" федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН "Саратовский НИИСГ" Роспотребнадзора). – 7 с.
5. Mao, H. Editorial: New insights on vascular and metabolic diabetic complications / H. Mao, J. D. Imig, R. Espinosa-Tanguma // Front Physiol. – 2026. – Vol. 17. – Art. 1784609. – doi: 10.3389/fphys.2026.1784609.

**ФЕНИЛИМИНОМЕТИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
4,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-1,2-ДИГИДРОКСИБЕНЗОЛА
РЕГУЛИРУЮТ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ**

**Амаэбери Н. В.¹, Семенкова Г. Н.², Ксендзова Г. А.³,
Сорокин В. Л.¹, Карнаухова А. С.¹**

¹*Белорусский государственный университет*

²*Белорусский государственный медицинский университет*

³*Научно-исследовательский институт физико-химических проблем*

Белорусского государственного университета

Минск, Беларусь

Введение. Активные формы кислорода и хлора (АФКХ) представляют собой метаболические интермедиаты, которые в физиологических концентрациях выступают в роли вторичных мессенджеров, обеспечивая регуляцию процессов сигнализации и реализацию иммунного ответа. Нарушение редокс-гомеостаза и гиперпродукция АФКХ инициируют развитие оксидативного стресса, сопряженного с деструкцией ключевых биомолекул [1]. Нейтрализация избытка АФКХ обеспечивается системой антиоксидантной защиты, однако при оксидативном стрессе её активности может быть недостаточно. В таких случаях целесообразно применять экзогенные антиоксиданты, как природные, так и синтетические.

Ранее методом стационарного радиолиза нами была установлена высокая активность фенилиминометильных производных 4,6-ди-*трет*-бутил-1,2-дигидроксибензола, содержащих в боковой цепи дополнительные радикал активные группы -ОН, -SH и -NO₂, в отношении пероксидных, алкильных и альфа-гидроксиалкильных радикалов [2], что мотивировало нас изучить поведение этих соединений в клеточных моделях. Поскольку основным источником АФКХ в организме являются нейтрофилы, изучение влияния указанных соединений на эти клетки представляет особый интерес.

Цель. Изучить влияние фенилиминометильных производных 4,6-ди-*трет*-бутил-1,2-дигидроксибензола на функциональную активность нейтрофилов.

Методы исследования. В работе использованы следующие соединения: 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(3-гидроксифенилиминометил)-1,2-дигидроксибензол (1), 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(3-нитрофенилиминометил)-1,2-дигидроксибензол (2), 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(3-сульфанилфенилиминометил)-1,2-дигидроксибензол (3), 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(4-сульфанилфенилиминометил)-1,2-дигидроксибензол (4), 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(2-сульфанилфенилиминометил)-1,2-дигидроксибензол (5). Нейтрофилы выделяли из крови здоровых людей по стандартной методике [3]. Секреторную дегрануляцию определяли по выходу лизоцима из клеток [4]. Активность лизоцима в супернатанте определяли по скорости лизиса клеточных

стенок бактерий *Micrococcus lysodeikticus* спектрофотометрическим методом ($\lambda=450$ нм). Пероксидазную активность миелопероксидазы (МПО) оценивали спектрофотометрически ($\lambda=650$ нм) по скорости окисления 3,3',5,5'-тетраметилбензидина H_2O_2 в присутствии МПО [5]. Генерацию АФКХ изучали флуоресцентным методом с помощью зонда $H_2DCF-DA$ ($\lambda_{ex}=488$ нм, $\lambda_{em}=530$ нм) [6]. Образование АФКХ стимулировали добавлением 0,1 мкмоль/л хемотаксического пептида fMLP. Все спектрофотометрические и спектрофлуориметрические измерения проводили на спектрофлуориметре CM 2203 («Солар», Беларусь). Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что инкубирование нейтрофилов с соединениями 1 и 4 приводит к увеличению продукции АФКХ клетками в 2,7 и 4,5 раз соответственно по сравнению с контролем. Производные 4,6-ди-трет-бутил-1,2-дигидроксибензола, содержащие нитрогруппу и сульфгидрильную группу в орто- и метаположениях не оказывают влияния на исследуемый процесс. Активация нейтрофилов может сопровождаться высвобождением содержимого гранул из клеток – секреторной дегрануляцией. В гранулах содержатся МПО, эластаза, лизоцим и др. белки, необходимые для уничтожения чужеродного материала. Выявлено, что инкубирование клеток с соединениями 1, 3, 5 приводит к снижению секреторной дегрануляции на 61,4, 23,3, 15,7% соответственно. В то же время, соединения 2 и 4 увеличивают выход лизоцима в 2 и 3 раза по сравнению с контрольным образцом.

Повышенная секреция МПО является одной из причин формирования оксидативного стресса, поскольку образуемая вне клеток НОС1 способна повреждать другие клетки и ткани организма. С целью оценить влияние исследуемых соединений на МПО нами изучена пероксидазная активность этого фермента. Показано, что соединение 1 дозозависимо ингибирует активность фермента. В концентрации 10 мкмоль/л степень ингибирования достигает 50%. Выявлено, что соединение 2 в диапазоне концентраций 1-10 мкмоль/л ингибирует активность МПО на 22,7-42,7%. Установлено, что соединение 3 на 39,6% усиливает пероксидазную активность МПО. Соединение 4 в концентрации 10 мкмоль/л ингибирует активность этого фермента на 72,2% по сравнению с контролем. Соединение 5 не оказывает влияния на активность МПО.

Выводы. Фенилиминометильные производные 4,6-ди-трет-бутил-1,2-дигидроксибензола регулируют генерацию АФКХ нейтрофилами, стимулированными fMLP. Исследуемые соединения по-разному влияют на секреторную дегрануляцию нейтрофилов: соединения 2 и 4 усиливают этот процесс, а соединение 1 снижает этот параметр. Установлено, что производные 4,6-ди-трет-бутил-1,2-дигидроксибензола изменяют пероксидазную активность МПО: соединения 1, 2 и 4 оказывают ингибирующее действие, а соединение 3 – стимулирующее. Ингибирующая способность исследуемых

соединений обусловлена не только природой заместителя, но и его положением. Стоит отметить, что в химических модельных системах положение групп -ОН, -SH и -NO₂ в боковой цепи данного ряда соединений не оказывало влияния на антирадикальную активность [2]. Необходимы дальнейшие исследования фенилиминометильных производных 4,6-ди-*трет*-бутил-1,2-дигидроксibenзола для выявления молекулярно-клеточных механизмов их действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 180-183.
2. Влияние фенилиминометильных производных 4,6-ди-*трет*-бутил-1,2-дигидроксibenзола на радиационно-индуцированные реакции с участием различных органических радикалов / Г. А. Ксендзова, Н. И. Островская, Г. Н. Семенкова [и др.] // *Свиридовские чтения: сб. ст. – 2024. – Вып. 20. – С. 84-94.*
3. Boyum, A. Isolation of lymphocytes, granulocytes and macrophages / A. Boyum // *Scand. J. Immunol.* – 1976. – Vol. 5. – P. 9-15.
4. Shugar, D. The measurement of lysozyme activity and the ultra-violet inactivation of lysozyme / D. Shugar // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1952. – Vol. 8. – P. 302-309.
5. Measuring myeloperoxidase activity in biological samples / B. Pulli, M. Ali, R. Forghani [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e67976.
6. Ameziane-El-Hassani, R. Detection of intracellular reactive oxygen species (CM-H2DCFDA) / R. Ameziane-El-Hassani, C. Dupuy // *Bio Protocol.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 1-5.

РОЛЬ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА-2 В АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Бадун Е. Г.¹, Шуриберко А. В.¹, Бах М. С.², Островская К. А.²

¹*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси*

²*Гродненский государственный медицинский университет*

Гродно, Беларусь

Введение. Негативные последствия кратковременного чрезмерного употребления алкоголя оказывают неблагоприятное воздействие на сердце, включающее риск тромбозов и нарушение сердечного ритма. Печень является основным местом метаболической трансформации этанола и, соответственно, наиболее восприимчива к повреждениям от потребления алкоголя [1].

Метаболизм этанола через цитохром P450 (CYP2E1) сопровождается интенсивным образованием активных форм кислорода (АФК), что способствует активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарастанию окислительных повреждений в клетке [2]. Глутатион является антиоксидантом, играющим важную роль в нейтрализации АФК и обладает важными общими свойствами с металлотioneином (MT). Сульфгидрильные группы глутатиона и MT составляют основной пул тиолатсодержащих групп в клетке.

Однако тиолатсодержащие группы в МТ являются предпочтительными мишенями для перекиси водорода по сравнению с глутатионом. Приоритетной функцией МТ является антиоксидантная защита, МТ способен связывать гидроксильный и пероксильные радикалы в 300-340 раз эффективнее глутатиона, благодаря чему МТ выполняет особую роль в подавлении АФК при работе митохондрий [3]. Кроме того, МТ контролирует концентрацию цинка в клетке.

Кратковременное чрезмерное потребление этанола ассоциировано с нарушением окислительно-восстановительного баланса. Вероятными путями воздействия этанола, помимо токсического и окислительного повреждения, является влияние на транспортные пути ионов металлов.

Цель. Определение роли МТ-2 в нейтрализации АФК и выявление потенциальных мишеней для разработки терапевтических вмешательств для борьбы с негативными последствиями кратковременного злоупотребления алкоголем.

Методы исследования. Исследование было выполнено на животных (беспородная белая крыса, самцы, $n=24$), массой $303,5 \pm 4,4$ г., содержащихся в стандартных условиях вивария ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси». Уход, применение и все проводимые процедуры одобрены Этическим комитетом РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси» (протокол № 11 КБ-2025 от 03.09.2025).

Исследования проводили на двух экспериментальных группах животных: «Контрольная группа» – животные, которым интрагастрально вводили воду в эквивалентных количествах ($n=14$); «Алкогольная интоксикация» – острая трехсуточная алкогольная интоксикация ($n=10$) на протяжении 3 суток вводили 30% этанол в дозе 7 г/кг массы тела два раза в сутки с интервалом 12 часов.

Концентрацию свободных SH-групп (восстановленный глутатион) определяли по методу Элмана с модификациями. Об интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по количеству окрашенных продуктов, образованных с 2-тиобарбитуратовой кислотой, методом Ohkawa, концентрацию ТБК-реагирующих соединений (ТБК РС). Определение количества МТ-2 проводили иммуноферментным анализом при помощи наборов реагентов (FineTest, Китай) согласно инструкции производителя.

Результаты и их обсуждение. При исследовании показателей антиоксидантной системы в миокарде при острой алкогольной интоксикации (ОАИ) установлено снижение концентрации восстановленного глутатиона крови на 19%, плазме на 19,6%, а также в миокарде на 8% и печени на 34,4%, свидетельствующих о истощении антиоксидантов, особенно в печени (таблица 1). Это подтверждается повышением продуктов ПОЛ в плазме и крови на 25,2% и 12,6% соответственно, а также в печени в 2,5 раз, миокарде на 28,6%.

Таблица 1 – Показатели антиоксидантной системы при 3-х суточной алкогольной интоксикации

Показатель	Контрольная группа (n=14)	Алкогольная интоксикация (n=10)
Глутатион (восст), кровь (мМ)	1,37 [1,26; 1,50]	1,11 [1,02; 1,21]**
Глутатион (восст), плазма (мкМ)	64,72 [62,42; 68,25]	52,06 [42,86; 58,47]**
Глутатион (восст), миокард (мкмоль/г ткани)	13,21 [12,87; 14,32]	12,15 [10,63; 12,33]**
Глутатион (восст), печень (мкмоль/г ткани)	45,11 [42,89; 46,75]	29,6 [27,74; 33,00]**
ТБК РС, плазма (нмоль/мл)	1,43 [1,11; 1,6]	1,79 [1,42; 1,95]
ТБК РС, кровь (нмоль/мл)	15,86 [3,87; 18,24]	17,86 [15,88; 20,27]*
ТБКРС гомогенат миокарда (нмоль МДА/г ткани)	22,47 [16,11; 25,95]	28,89 [25,79; 32,26]*
ТБКРС гомогенат печени (нмоль МДА/г ткани)	23,75 [19,47; 41,14]	64,18 [58,14; 72,00]**
MT-2 миокард (нг/мг белка)	54,45 [49,71; 61,88]	67,89 [62,47; 72,85]**
MT-2 печень (нг/мг белка)	8,81 [8,35; 9,37]	5,54 [4,85; 6,47]**

Примечание здесь и далее: данные представлены как медиана [нижняя; верхняя квартили]; – * $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** $p < 0,01$ в сравнении с контролем

Следует отметить, что в связи с основным местом метаболизма этанола в печени, она в большей степени подвергается токсическому воздействию, и ряд ферментных систем могут ингибироваться, что проявляется в меньшей активности отдельных ферментов по сравнению с другими органами. Воздействие этанола и интенсификация окислительных процессов приводят к первоначальной активации антиоксидантной системы, в частности MT-2 и увеличению его синтеза. При воздействии ОАИ в миокарде выявлено повышение концентрации металлотioneина-2 (MT-2) на 24,68%. В отличие от сердца, уровень MT-2 в печени при действии этанола снижался на 37,12%. Незначительное снижение уровня глутатиона, предположительно, является следствием компенсаторного повышения металлотioneина в миокарде в ответ на окислительный стресс. При этом печень более чувствительна к последствиям ОАИ, в отличие от миокарда, о чем свидетельствует значительное снижение уровня глутатиона и MT-2 и увеличение продуктов ПОЛ.

Выводы. Острая алкогольная интоксикация сопровождалась активацией свободнорадикальных процессов в сердце и печени. Установлено увеличение количества металлотioneина-2 в миокарде, участвующего в защите миокарда от окислительного стресса в условиях алкогольного поражения. Острая алкогольная интоксикация вызвала снижение GSH и MT-2 в печени и, как следствие, резкое возрастание окислительного повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Contreras-Zentella, M. L. Ethanol Metabolism in the Liver, the Induction of Oxidant Stress, and the Antioxidant Defense System / M. L. Contreras-Zentella, D. Villalobos-García, R. Hernández-Muñoz // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – Art. 1258. – doi: 10.3390/antiox11071258.
2. Tsermpini, E. E. Alcohol-Induced Oxidative Stress and the Role of Antioxidants in Alcohol Use Disorder: A Systematic Review / E. E. Tsermpini, A. Plemenitaš Ilješ, V. Dolžan // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – Art. 1374. – doi: 10.3390/antiox11071374.

3. Lee, S. R. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems / S. R. Lee // Oxid Med Cell Longev. – 2018. – Vol. 2018. – Art. 9156285. – doi: 10.1155/2018/9156285.

ВКЛАД АВГУСТА КРОГА В ПРОБЛЕМУ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА

Балбатун О. А.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

В формировании физиологических представлений о диффузии O_2 в легких и его доставки к тканям имя датского физиолога Августа Шека Стинберга Крога (August Schack Steenberg Krogh, 1874-1949) занимает выдающееся место [1, с. 930]. После окончания школы при соборе Орхуса в 1893 г. А. Крог колебался в выборе между физическим и биологическим направлениями дальнейшего обучения. Судьбоносным оказался совет его старшего друга, датского зоолога Уильяма Соренсена (William Emil Sørensen, 1848-1916), посетить лекции Кристиана Бора (Christian Harald Bohr, 1855-1911) для студентов медицинского факультета. Уже после первой лекции он решил, что это его истинная область. В 1899 году, получив степень магистра, А. Крог поступает ассистентом в лабораторию медицинской физиологии К. Бора в Копенгагенском университете. В стенах этой лаборатории им выполняются первые исследования по физиологии дыхания у лягушки (степень доктора философии, PhD, 1903 г.), которые заложили основу его будущих открытий. В 1904 г. совместная научная работа привела к встрече ассистента А. Крога со студенткой медицинского факультета Мари Йоргенсен (Marie Jørgensen, 1874-1943). Август и Мари Крог поженились в 1905 г., и она стала соавтором большинства его научных работ на протяжении всей оставшейся жизни. Значение Мари Крог в экспериментальной деятельности супруга объясняется фразой, ставшей популярной среди его сотрудников: «Половина А. Крога – это его жена» (Rehberg P.V., 1949; Schmidt-Nielsen B., 1984).

Наиболее значимые достижения Августа Крога в хронологическом порядке можно представить следующим образом [2, с. 3]. В 1903 г. в своей кандидатской диссертации А. Крог продемонстрировал, что кожное дыхание у лягушки относительно постоянно, а легочное изменяется и регулируется автономной нервной системой.

В 1909-1910 гг. в серии из семи статей (совместно с женой) впервые экспериментально доказал, что O_2 и CO_2 перемещаются через альвеоларно-капиллярную мембрану путем пассивной диффузии. Данные эксперименты опровергли существовавшее тогда представление, что мембрана между альвеолами и капиллярами активно выделяет O_2 и CO_2 в ту или иную сторону, а

легкие являются железой, выделяющей дыхательные газы. Таким образом, Август и Мари Крог стали основоположниками теории диффузии газов в легких. В 1913 г. представил доклад о метаболизме эскимосов, который подsumировал его наблюдения поездки в 1902-1908 гг. в Гренландию по изучению физиологии и рациона питания коренных жителей.

В 1919 г. опубликовал в физиологическом журнале знаменитую статью: «The Number and Distribution of Capillaries in Muscle With Calculations of the Oxygen Pressure Head Necessary for Supplying the Tissue». После многочисленных экспериментов А. Крог пришел к выводу, что во время мышечной работы начинают функционировать дополнительные капилляры, которые были закрыты и увеличивается поверхность для диффузии O_2 . В этом же году появилась теория знаменитого «цилиндра Крога». В сотрудничестве с математиком Агнером Крарупом Эрлангом (1878-1929) он разработал уравнение Крога-Эрланга, основанное на цилиндрической модели, для описания явления капиллярной диффузии O_2 . Цилиндр А. Крога описывает максимальный объем ткани, который может снабдить O_2 один конкретный капилляр. Чем дальше от капилляра, тем меньше O_2 поступает в клетки [3, с. 92]. В 1920 г., за эти исследования, А. Крогу была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине с официальной формулировкой: «За открытие механизма регуляции капилляров в скелетных мышцах». Следовательно, 1920 г. можно считать значимой точкой отсчета распространений его научных теорий среди мирового физиологического сообщества.

В 1922 г. был подготовлен фундаментальный труд по анатомии и физиологии капилляров. В 1923 г. в сотрудничестве с датским врачом Хансом Кристианом Хагедорном (1888-1971) были проведены исследования инсулина, Инсулин был успешно изолирован из поджелудочной железы крупного рогатого скота. В результате этих исследований А. Крог стал одним из основателей компании Nordisk Insulin laboratorium. Интерес А. Крога к физиологии инсулина был во многом продиктован заболеванием Мари Крог сахарным диабетом. В 1929 г. опубликовал в статье «The progress of physiology» в «American Journal of Physiology» знаменитую концепцию, которая гласит, что для изучения любой биологической проблемы всегда найдется такой вид животного, на котором эта проблема изучается наиболее удобно и эффективно. В настоящее время данная фундаментальная концепция получила название «Принцип Крога». Соответственно, А. Крог является одним из основоположников сравнительной физиологии [1, с. 930].

В 1932 г. создал собственный аппарат искусственной вентиляции легких, получивший название «респиратор Крога». Ученики и современники А. Крога отмечали его способность создавать из простых подручных материалов сложные физиологические приборы.

В 1944 г. исследовал движущие силы массопереноса через биологические мембраны у лягушек в гипоосмотическом состоянии и продемонстрировал новую форму перемещения веществ, которую назвал «активным транспортом».

Август Крог был также талантливым наставником, педагогом и основателем «Школы Крога». Среди его многочисленных учеников: Арчибальд Хилл – британский физиолог, работавший над теплообразованием в мышцах, лауреат Нобелевской премии; Отто Мейегоф – немецкий биохимик, исследовавший роль молочной кислоты в мышечном сокращении, нобелевский лауреат; Д. А. Харроп – американский физиолог, разрабатывающий вопросы нутрициологии; многие пионеры в исследовании физиологии капилляров: Э. М. Ландис, М. Н. Дж. Диркен, Б. К. Сигал и др.

Более 100 лет после возникновения теорий и идей А. Крога можно смело утверждать, что они продолжают развиваться. Модель цилиндра Крога, разработанная в 1919 г. для описания транспорта кислорода, многократно совершенствовалась путем перехода от простых предположений о параллельных капиллярах к трехмерным вычислительным моделям, которые учитывают неоднородную геометрию капилляров, конвективный транспорт кислорода и динамическое метаболическое потребление, а не предполагают постоянный поток O_2 в ткани. Используется трехмерный анализ микрососудистых сетей, подразумевающий переход от изолированной цилиндрической модели к детальным трехмерным реконструкциям сложных микрососудистых сетей для точного картирования пространственной доставки O_2 , особенно в неммышечных тканях. Уточняются расчеты для «летального угла» – области с наименьшим содержанием O_2 , путем учета неоднородного потока, неравномерных скоростей метаболизма в тканях и неравномерного расстояния между капиллярами, а не предположения об идеально равномерном распределении. Опровергнуты первоначальные идеи о закрытых капиллярах в состоянии покоя. Современные разработки предполагают, что увеличение доставки O_2 во время мышечного сокращения происходит за счет повышения скорости кровотока в открытых капиллярах и продольного рекрутирования, а не простого бинарного «открытого/закрытого» рекрутирования. Модель цилиндра Крога адаптирована для отдельных органов (головной мозг, сердце), где параллельное выравнивание отсутствует, и где противоточные потоки (диффузионное шунтирование) создают сложные градиенты O_2 . Современные модели учитывают нелинейный характер связывания O_2 с гемоглобином и влияние расстояния между эритроцитами в микрососудах [4, с. 428].

Выдающийся ученый Август Крог является одним из основоположников современной физиологии дыхания и вопросов доставки O_2 к тканям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang, T. Introduction to the special issue: Comparative physiology and the legacy of August Krogh, 1920-2020. / T. Wang, M. S. Hedrick // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* – 2021. – Vol. 256. – Art. 110930. – doi: 10.1016/j.cbpa.2021.110930.
2. August Krogh's contribution to the rise of physiology during the first half the 20th century. / E. H. Larsen, E. Hoffmann, M. S. Hedrick, T. Wang // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* – 2021. – Vol. 256. – Art. 110931. – doi: 10.1016/j.cbpa.2021.110931.

3. Secomb, T. W. Krogh-cylinder and infinite-domain models for washout of an inert diffusible solute from tissue / T. W. Secomb // *Microcirculation*. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 91-98. – doi: 10.1111/micc.12180.

4. Angleys, H. Krogh's capillary recruitment hypothesis, 100 years on: Is the opening of previously closed capillaries necessary to ensure muscle oxygenation during exercise? / H. Angleys, L. Østergaard // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2020. – Vol. 318, № 2. – P. H425-H447. – doi: 10.1152/ajpheart.00384.2019.

ДВОЙНОЙ ИНКРЕТИНОВЫЙ АГОНИСТ ТИРЗЕПАТИД В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА АПНОЭ СНА СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА И ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Беккер Р. А.¹, Быков Ю. В.²

*¹Университет имени Бен-Гуриона
Беэр-Шева, Израиль*

*²Ставропольский государственный медицинский университет
Ставрополь, Россия*

Введение. Синдром апноэ сна (САС) – это довольно широко распространённое в популяции, но недостаточно выявляемое сомнологическое заболевание [1]. Оно может иметь как центральный, так и периферический (обструктивный) или смешанный генез. Большинство случаев САС имеют в той или иной степени смешанную природу [2].

В развитии обструктивного компонента САС, наряду с анатомическими особенностями строения шеи, мягкого нёба, гортани и глотки – важную роль играет ожирение [1, 2].

Центральный же компонент САС связан с чрезмерной активацией опиоидергических и ГАМКергических систем мозга во время сна, со снижением чувствительности дыхательного центра к углекислоте и с происходящим вследствие этого чрезмерным угнетением центрального респираторного драйва. Это явление с повышенной частотой встречается у злоупотребляющих алкоголем и психоактивными веществами (ПАВ), у перенёсших черепно-мозговые травмы, инсульты, а также опять-таки у страдающих ожирением или гипотиреозом [3].

В лечении САС применяют дыхательную аппаратуру, обеспечивающую постоянное положительное давление на вдохе (так называемая CPAP терапия). Однако её применение ограничивается низкой приверженностью пациентов к использованию CPAP аппарата [1, 3, 2].

САС любого генеза и вызываемые им повторяющиеся эпизоды гипоксии, свободнорадикального окислительного стресса и дыхательного ацидоза во время сна – сами по себе способствуют развитию или прогрессированию инсулинорезистентности тканей, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний,

депрессии. Формируется замкнутый порочный круг между ожирением и САС [1, 3, 2].

В исследованиях последних лет показана эффективность двойного инкретинового агониста тирзепатида в лечении САС. Тирзепатид стал первым препаратом, получившим разрешение FDA именно для лечения обструктивной формы САС [1, 2].

Первоначально предполагалось, что эффективность тирзепатида в лечении САС всецело обусловлена его сильным влиянием на снижение массы тела [1, 2].

Однако современные исследования показывают, что терапевтическое действие тирзепатида при САС может иметь более сложный механизм. Оно может включать в себя и центральный компонент (непосредственное влияние на возбудимость дыхательного центра). Инкретиновые нейроны переднего мозга имеют проекции в том числе к парабрахияльным ядрам гипоталамуса и к дыхательному центру продолговатого мозга. Они участвуют в регуляции уровня стресса, в частности в развитии стресс-индуцированной гипервентиляции [4, 5].

Агонисты инкретиновых рецепторов показали также способность снижать влечение к алкоголю и ПАВ и улучшать течение некоторых психических заболеваний, в том числе депрессии [6].

Цель. Представить описание клинического случая пациента с САС смешанного генеза, ожирением и терапевтически резистентной депрессией (ТРД), в лечении которого оказался эффективным тирзепатид.

Методы исследования. Наблюдался пациент 1979 г.р., мужского пола (44 года на момент обращения), с 10-летней историей болезни ТРД. В лечении его депрессивного состояния в разные годы участвовало не менее 5 специалистов в области психиатрии и психотерапии. Было перепробовано множество схем психофармакотерапии (ПФТ), без заметного эффекта. В 2022 году, за полгода до обращения за консультацией, мужчине были проведены 8 сеансов электросудорожной терапии – без какого-либо стойкого эффекта.

Масса тела пациента на момент обращения составляла 135 кг при росте 184 см (индекс массы тела, ИМТ = 39,9, ожирение II степени). С его слов, как проблема избыточного веса, так и проблема храпа во сне у него «имелись всегда, с детства», но очень сильно усугубились на фоне адипогенной ПФТ.

Результаты и их обсуждение. В процессе диагностической беседы с пациентом и его женой внимание консультанта привлекло сообщение супруги о том, что мужчина «очень сильно храпит ночью», а также «плохо спит, часто просыпается, иногда даже вскакивает с кровати испуганный» (оба они связывали последнее с депрессией и ночными кошмарными сновидениями).

Пациент был направлен на сомнологическое исследование, по результатам которого ему был установлен диагноз САС смешанного генеза. Идею использования CPAP аппарата он категорически отверг со словами «я и так плохо сплю, а как я буду спать с маской на лице – вообще не представляю».

С целью одновременного лечения САС и ожирения, улучшения метаболических показателей крови и с идеей о том, что это может помочь преодолению ТРД – мужчине было предложено лечение тирзепатидом, на фоне назначения ПФТ с минимальным или нулевым адипогенным действием (флуоксетин до 80 мг/сут, ламотриджин до 200 мг/сут). Доза тирзепатида была постепенно увеличена с 2,5 мг в неделю до 10 мг в неделю. За последующие 18 месяцев мужчина похудел с 135 до 84 кг (ИМТ = 24,8, норма), практически перестал храпеть во сне, перестал часто просыпаться и вскакивать с кровати с тревогой и учащённым сердцебиением. Эпизоды ночного снижения SpO₂, по данным пульсоксиметрии, прекратились. Нормализовалось настроение, общее самочувствие, уменьшились дневная сонливость и утомляемость. Снизился уровень гликированного гемоглобина в крови (с 5,9% до 4,5%), нормализовались показатели липидограммы.

Выводы. Двойной инкретиновый агонист тирзепатид может быть эффективным и безопасным средством лечения САС. Его эффект при данном состоянии отнюдь не исчерпывается влиянием на снижение массы тела и может включать также центральные механизмы (непосредственное влияние на возбудимость дыхательного центра, на его чувствительность к углекислоте). Одновременно он может оказать положительное влияние на психическое состояние пациента и снизить сердечно-сосудистые риски. Учитывая роль САС и ожирения в развитии терапевтической резистентности депрессий – тирзепатид заслуживает более широкого применения у соответствующих категорий психиатрических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dual incretin analogue tirzepatide – SURMOUNTing the challenge of obesity induced obstructive sleep apnea / J. Bajpai, M. Saxena, U. Agarwal, A. Pradhan // *World J Exp Med.* – 2025. – Vol. 15, № 4. – Art. 109762. – doi: 10.5493/wjem.v15.i4.109762.
2. Noreña, J. A. Beyond weight loss: tirzepatide as a dual GIP/GLP-1 receptor agonist for obstructive sleep apnea / J. A. Noreña, T. Akcan, D. Desai // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2025. – Vol. 33. – P. 1-7. – doi: 10.1097/MED.0000000000000949.
3. Central Sleep Apnea in Adults: An Interdisciplinary Approach to Diagnosis and Management-A Narrative Review. Csipor / A. Fodor, D. Huțanu, C. E. Budin [et al.] // *J Clin Med.* – 2025. – Vol. 14, № 7. – Art. 2369. – doi: 10.3390/jcm14072369.
4. Holt, M. K. Mind affects matter: Hindbrain GLP1 neurons link stress, physiology and behaviour / M. K. Holt // *Exp Physiol.* – 2021. – Vol. 106, № 9. – P. 1853-1862. – doi: 10.1113/EP089445.
5. Randolph, A. B. Populations of Hindbrain Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1) Neurons That Innervate the Hypothalamic PVH, Thalamic PVT, or Limbic Forebrain BST Have Axon Collaterals That Reach All Central Regions Innervated by GLP1 Neurons./ A. B. Randolph, H. Zheng, L. Rinaman // *J Neurosci.* – 2024. – Vol. 44, № 31. – Art. e2063232024. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.2063-23.2024.
6. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on psychiatric disorders: a systematic review. / S. Lee, L. Yin, K. M. Teopiz [et al.] // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2025. – Vol. 15. – P. 1-16. – doi: 10.1177/20451253251396304.

ИНКРЕТИНОМИМЕТИК СЕМАГЛУТИД И ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНОСТИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО ЭНДАРТЕРИИТА, ОЖИРЕНИЯ И ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Беккер Р. А.¹, Быков Ю. В.²

*¹Университет имени Бен-Гуриона
Беэр-Шева, Израиль*

*²Ставропольский государственный медицинский университет
Ставрополь, Россия*

Введение. Облитерирующий эндартериит (ОЭ) – это системное воспалительно-тромботическое заболевание артерий, преимущественно нижних конечностей. При этом в 60-65% случаев поражаются только сосуды малого и среднего калибра, в 15-20% – только крупные сосуды, и ещё в 15-20% – и те, и другие (смешанный тип поражения) [1].

Этиология этого заболевания до сих пор окончательно не установлена. Предполагаются участие как аутоиммунного, так и вазореактивного (вазоспастического) компонентов, роль нарушений эндотелиальной функции, хронического оксидативного стресса, воспалительного утолщения интимы сосудов, про-воспалительных и про-тромботических сдвигов в цитокиновом и эйкозаноидном профилях крови [1].

Предрасполагающими факторами для развития ОЭ являются курение, наличие ожирения, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, некоторых аутоиммунных заболеваний (например, системной красной волчанки), некоторые перенесённые или текущие инфекции (например, сифилис), перенесённые обморожения, травмы конечностей (особенно с длительным их сдавливанием), лучевое поражение сосудов и др. [1].

Депрессивные расстройства сами по себе сопровождаются про-воспалительными и про-тромботическими сдвигами в крови. И напротив, успешное лечение депрессии сопровождается нормализацией как цитокинового профиля, так и показателей свёртывающей и антисвёртывающей систем крови [2].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1, они же инкретиномиметики), помимо влияния на гликемический профиль у пациентов с СД 2-го типа и на редукцию массы тела у пациентов с ожирением – также оказывают непосредственное положительное влияние на эндотелиальную функцию. Они повышают продукцию оксида азота (NO) в эндотелии сосудов, способствуют уменьшению вазоконстрикции, улучшению кислородного снабжения тканей, оказывают противовоспалительное действие. Одновременно с этим они индуцируют натрийурез в почках и способствуют снижению артериального давления [3].

Кроме того, аГПП-1, и в частности, семаглутид, как их типичный представитель, могут оказывать антидепрессивное действие, прежде всего у пациентов с коморбидным ожирением и/или СД 2-го типа. Они также могут облегчать процесс отказа от алкоголя, табака и психоактивных веществ [4].

Применение гипербарической оксигенотерапии (ГБОТ) способно принести пользу, как в лечении ОЭ, так и в купировании депрессии или в преодолении её терапевтической резистентности, и в устранении метаболических сдвигов, связанных с ожирением [5, 6].

Цель. Представить описание клинического случая молодого мужчины с коморбидностью ОЭ, ожирения и терапевтически резистентной депрессии (ТРД) и с многолетним стажем курения, у которого в лечении всех трёх перечисленных заболеваний, а также в облегчении отказа от курения – оказалось эффективным сочетание аГПП-1 семаглутида и систематического курсового применения ГБОТ.

Методы исследования. Наблюдался пациент 1989 г.р. (34 года на момент обращения). Курить начал с 12 лет, а с 15 лет – систематически. К моменту консультации потреблял до 2 пачек сигарет в день. По его словам, «неоднократно пытался бросить курить, в том числе и с фармакологической поддержкой, но всякий раз возвращался к табаку».

Последние 7 лет перед обращением страдал ОЭ мелких и средних сосудов нижних конечностей. Предъявлял жалобы на быструю утомляемость ног при ходьбе, периодические сильные боли в ногах, повышенную чувствительность к холоду, сухость кожи ног, холодные икры и ступни, трудное заживление мелких ранок и царапин на ногах.

На момент консультации получал по назначению ангиолога нифедипин пролонгированного действия (30 мг x 2 раза в сутки), пентоксифиллин (100 мг x 3 раза в сутки), аспирин 100 мг/сут, с частичным эффектом.

С того же 27-летнего возраста страдал ТРД. Многократно обращался к неврологам и психиатрам. Получал разные антидепрессанты (АД) без особого эффекта. Сам он связывал наличие у себя депрессии с хронической болью в ногах и с вызванным ею ограничением физической активности. На фоне ограниченной физической активности, вызванной приёмом АД гиперфагии и сидячей работы (программист) у пациента постепенно развилось ожирение II степени. Масса тела на момент обращения – 108 кг при росте 174 см, индекс массы тела (ИМТ)=35,7.

Результаты и их обсуждение. Пациенту было предложено лечение семаглутидом. Доза его была постепенно доведена с 0,25 мг в неделю до 1 мг в неделю (индивидуально максимально переносимой данным пациентом с точки зрения ЖКТ).

Параллельно с этим, для уменьшения болевого синдрома в ногах и с целью лечения депрессии, мужчине был назначен АД дулоксетин, с постепенным доведением дозы до 120 мг/сут. Для улучшения кислородного снабжения тканей ног, а также для преодоления резистентности депрессии и «снятия метаболического блока, мешающего похудеть» – было предложено

проведение курса ГБОТ. В специализированном центре было проведено 12 сеансов ГБОТ при давлении 2 АТА, с хорошим эффектом как на ОЭ, так и на депрессию. Пациент по собственной инициативе, с согласия консультанта, повторял курсы ГБОТ ещё два раза с интервалами около трёх месяцев.

За 12 месяцев лечения пациент похудел с 108 до 78 кг (ИМТ=25,8, предожирение), сумел отказаться от курения. Уменьшились боли и ощущение холода в ногах. Увеличилось расстояние, которое он может пройти без ощущения усталости в ногах. Уровень депрессии по шкале Бека снизился с 28 баллов (депрессия средней тяжести) до 13 баллов (верхняя граница популяционной нормы).

Выводы. Инкретиномиметик семаглутид может быть эффективен и безопасен не только в лечении ожирения, но и в улучшении эндотелиальной функции сосудов и кислородного снабжения тканей, и в содействии отказу от курения. Использование ГБОТ может повысить эффективность терапии как ОЭ, так и депрессии и ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kobayashi, M. Endarteritis obliterans in the pathogenesis of Buerger's disease from the pathological and immunohistochemical points of view / M. Kobayashi, M. Sugimoto, K. Komori // *Circ J.* – 2014. – Vol. 78, № 12. – P. 2819-2826. – doi: 10.1253/circj.cj-14-0656.

2. Khoury, R. Inflammation and Coagulation in Neurologic and Psychiatric Disorders. / R. Khoury, J. Chapman // *Semin Thromb Hemost.* – 2025. – Vol. 51, № 4. – P. 465-470. – doi: 10.1055/s-0044-1801824.

3. Gala, D. The Beneficial Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Agonists on Blood Pressure: A Comprehensive Review. / D. Gala, F. Botros, A. N. Makaryus // *Rev Cardiovasc Med.* – 2025. – Vol. 26, № 12. – Art. 45204. – doi: 10.31083/RCM45204.

4. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide through the lens of psychiatry: a systematic review of potential benefits and risks / M. Carminati, M. Tondello, A. Concina [et al.] // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2026. – Vol. 41, № 2. – P. 77-95. – doi: 10.1097/YIC.0000000000000595.

5. Whole Body Cryotherapy and Hyperbaric Oxygen Treatment: New Biological Treatment of Depression? A Systematic Review / M. Krzystanek, M. Romańczyk, S. Surma, A. Koźmin-Burzyńska // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2021. – Vol. 14, № 6. – Art. 595. – doi: 10.3390/ph14060595.

6. Reut, N. I. Outpatient electromagnetic therapy combined with hyperbaric oxygenation in arterial occlusive diseases. / N. I. Reut, T. I. Kononova // *Khirurgiia.* – 1990. – № 11. – P. 41-43.

ЭМПАГЛИФЛОЗИН И ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА, КОМОРБИДНОЙ С ОСЛОЖНЁННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Беккер Р. А.¹, Быков Ю. В.²

¹Университет имени Бен-Гуриона
Беэр-Шева, Израиль

²Ставропольский государственный медицинский университет
Ставрополь, Россия

Введение. Гипербарическая оксигенотерапия (ГБОТ) является признанным методом лечения так называемой «диабетической стопы» – одного из грозных осложнений сахарного диабета (СД). Однако в последние десятилетия накапливаются данные о том, что ГБОТ может быть полезна и в лечении целого ряда других типичных осложнений СД, в частности диабетической нефропатии, диабетической ангиопатии и ретинопатии, а также в лечении депрессий (вне зависимости от наличия или отсутствия коморбидного СД) [1, 2, 3].

С другой же стороны, имеются сведения о том, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), или так называемые «глифлозины», благодаря наличию этого котранспортера не только в почках, но и во многих других тканях – могут оказывать плейотропное положительное воздействие на организм, выходящее за рамки непосредственно сахароснижающего эффекта. Среди прочего, они могут оказывать противовоспалительное действие, улучшать эндотелиальную функцию сосудов, способствовать ангио-, кардио-, ретино- и нефропротекции [4, 5].

Вызываемая приёмом иНГЛТ-2 умеренная гиперкетонемия, не достигающая степени опасного кетоацидоза – является неким аналогом «гиперкетонемической эйфории», развивающейся у пациентов в первые недели разгрузочно-диетической терапии, но без необходимости в мучительном для многих голодании. Это обуславливает антидепрессивное и нейропротективное действие иНГЛТ-2, и может быть полезным в лечении депрессий, особенно коморбидных с СД 2-го типа [6].

Цель. Представить описание клинического случая пожилой пациентки с осложнённым течением СД 2-го типа, исходно неадекватной сахароснижающей терапией и коморбидной депрессией позднего возраста. Описать программу лечения этой пациентки, которая оказалась эффективной как в отношении устранения депрессии, так и в улучшении гликемического контроля, и в купировании осложнений СД.

Методы исследования. За консультацией по поводу депрессии, по настоянию дочери, обратилась женщина 1952 г.р. (72 года на момент обращения). Как выяснилось в процессе первичной диагностической беседы и

сбора анамнеза, женщина на протяжении, по крайней мере, последних 20 лет страдала СД 2-го типа.

В течение всего этого времени она получала глибенкламид 5 мг 2 раза в сутки. Данный препарат ей когда-то был назначен в качестве первой линии терапии. Со слов пациентки, «как назначили тогда, так и принимаю до сих пор». К врачам пациентка обращалась нерегулярно. Необходимость в периодических анализах мочи, обследовании глазного дна и т.п. и в возможной коррекции сахароснижающей терапии – по большей части игнорировала.

Несмотря на систематический приём глибенкламида, уровень глюкозы в крови пациентки натошак обычно колебался около 6,0-8,0 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – около 7,1%. Имели место быть микроальбуминурия (суточная экскреция около 180 мг в анализе, проведённом по направлению консультанта), признаки диабетической полинейропатии (ДПНП) и ангиопатии нижних конечностей, а также ранней стадии диабетической энцефалопатии (лёгкие когнитивные нарушения).

В последние 5 лет перед обращением принимала также комбинацию периндоприл 8 мг + индапамид 2,5 мг по поводу артериальной гипертензии. Статинов, несмотря на неблагоприятные изменения в липидном профиле крови, женщина не получала.

Результаты и их обсуждение. По поводу депрессивного состояния и болезненной ДПНП нижних конечностей пациентке были назначены антидепрессант дулоксетин, сначала 30, затем 60 мг/сут, а также длительный приём поливитаминов с микроэлементами. Отдельно – был назначен курсом высокодозный комплекс витаминов группы В (100 мг витамина В₁, 100 мг витамина В₆, 1000 мкг витамина В₁₂), длительный приём α-липоевой кислоты 360 мг/сут, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в дозе, эквивалентной 900 мг/сут эйкозапентаеновой кислоты (ЕРА), витамина D₃ 5000 IU/сут.

С целью коррекции липидограммы был предписан аторвастатин 20 мг/сут. Глибенкламид 10 мг/сут (5 мг 2 раза в сутки) был заменен на более современный глимепирид 4 мг/сут (2 мг 2 раза в сутки), имеющий более низкую вероятность вызывания гипогликемии и более высокую тропность к SUR-X рецепторам поджелудочной железы, в сравнении с SUR2A / SUR2B сердца и сосудов.

С учётом данных о пользе метформина и иНГЛТ-2 в улучшении эндотелиальной функции сосудов и о наличии у них, в сопоставлении с производными сульфонилмочевины, специфического ангио-, кардио- и нефропротективного действия, пациентке был добавлен комбинированный препарат метформин 500 мг / эмпаглифлозин 5 мг, с постепенным доведением до 3-х приёмов в сутки (1500 мг/сут метформина и 15 мг/сут эмпаглифлозина) под контролем уровня гликемии.

Дополнительно пациентке было рекомендовано прохождение курса ГБОТ. Было проведено 10 сеансов ГБОТ при давлении 2 АТА.

Лечение привело к быстрому (в течение первых 2 месяцев) купированию депрессивного состояния, улучшению когнитивного функционирования пациентки, исчезновению проявлений ДПП. Уровень глюкозы натощак стал колебаться в пределах 5,0-5,9 ммоль/л. Уровень HbA1c в крови через 3 месяца после коррекции сахароснижающей терапии составил 6,0%. Немного снизилась масса тела (с 75 кг при росте 155 см, ИМТ=31,2, ожирение I степени – до 70 кг, ИМТ=29,1, предожирение).

Выводы. Сочетание ГБОТ с современным сахароснижающим препаратом из группы иНГЛТ-2 эмпаглифлозином – является эффективным и безопасным средством лечения осложнений СД 2-го типа. При этом взаимно потенцируется положительное действие обоих методов лечения на эндотелиальную дисфункцию, кислородное снабжение тканей, на показатели системного воспаления и окислительного стресса, а также на когнитивное функционирование и уровень депрессии у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease: Hyperbaric Oxygen Therapy as an Emerging Therapeutic Modality? / T. Batinac, L. Batičić, A. Kršek [et al.] // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2024. – Vol. 11, № 12. – Art. 408. – doi: 10.3390/jcdd11120408.
2. Combined hyperbaric oxygen therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in depression and PTSD: future perspectives. / J. Tlapák, E. Tlapáková, A. Pásler [et al.] // *Med Gas Res.* – 2026. – Vol. 16, № 3. – P. 303-304. – doi: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-25-00089.
3. Clinical efficacy of adjuvant therapy with hyperbaric oxygen in diabetic nephropathy / K. G. Cardenas Ureña, J. C. Ramírez Nava, F. G. Márquez Celedonio [et al.] // *Undersea Hyperb Med.* – 2020. – Vol. 47, № 3. – P. 415-422. – doi: 10.22462/03.07.2020.2.
4. Anti-inflammatory Pathways of Novel Anti-diabetic Therapies. A Literature Review / A. D. Comşa, H. Comşa, G. Cismaru [et al.] // *In Vivo.* – 2026. – Vol. 40, № 1. – P. 600-627. – doi: 10.21873/invivo.14224.
5. Effects of SGLT2 inhibitors across the spectrum of albuminuria in cardiovascular-kidney-metabolic conditions: A pooled analysis of randomised trials. / J. P. Ferreira, P. Marques, S. D. Anker [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2026. – Vol. 28, № 2. – P. 1105-1115. – doi: 10.1111/dom.70289.
6. Liebers, D. T. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Depression / D. T. Liebers, W. Ebina, D. V. Iosifescu // *Harv Rev Psychiatry.* – 2023. – Vol. 31, № 4. – P. 214-221. – doi: 10.1097/HRP.0000000000000374.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ У КРЫС

Бобоев М. В.

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени И. П. Павлова
Санкт-Петербург, Россия*

Введение. Инсульт является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире. Последствия ишемического инсульта многогранны и могут проявляться в виде двигательных, когнитивных, сенсорных и эмоциональных нарушений, также потере навыков самообслуживания, бытовой жизни и коммуникации [1]. В настоящее время диагностика и оценка последствий фокальной ишемии мозга у животных моделей, в частности у крыс, часто основываются на стандартизированных поведенческих тестах (например, Шкала Гарсия, mNSS) [2, 3]. Традиционно, анализ поведения животных после моделирования ишемии фокусируется на оценке отдельных двигательных функций, таких как сила в конечностях, координация движений или пространственная ориентация, с использованием стандартизированных батарей тестов [2, 3]. Подобные подходы не в состоянии дать полное представление о качественных модификациях в комплексе поведенческих проявлений, обусловленных как самим ишемическим поражением, так и общими последствиями хирургического вмешательства, проводимых при моделировании ишемии [4].

Цель. Идентифицировать и описать специфические патологические поведенческие паттерны, развивающиеся после окклюзии левой средней мозговой артерии.

Материалы и методы. В опыте были использованы здоровые крысы самцы стока Вистар весом 370-430 граммов. Группы: ложнооперированные крысы (n=6) и крысы с окклюзией средней мозговой артерии (n=6). Для создания окклюзии средней мозговой артерии (ОЛСМА) была использована модель Koidzumi в модификации Longa и Беляева (60 мин окклюзия филаментом + реперфузия). Был использован филамент Max В MCAO 50L45C (монофиламент с силиконовым резиновым покрытием; Doccol Corporation, USA). Премедикацию проводили введением подкожно атропина в дозе 0,1 мг/кг. Для наркоза использовали Золетил (20-50 мг/кг) + Ксилазин (10-40 мг/кг). Подтверждение зоны инфаркта проводилось с помощью окрашивания трифенилтетразолия хлоридом (ТТС) через 3 дня после ОЛСМА. Крыс через 3 дня выводили из эксперимента. Весь мозг быстро извлекали и разрезали в корональной плоскости на срезы толщиной 2 мм. Срезы мозга инкубировали в 2% растворе ТТС в течение 25 минут, а затем фотографировали. Крысы из

ложнооперированной группы подвергались тем же процедурам, за исключением окклюзии средней мозговой артерии. Для анализа поведения крыс помещали на 5 часов в полигон для анализа на третьи сутки после моделирования ишемии или ложной операции. Обогащение среды проводилось за счет введения конструктивных изменений в среду: два домика, лесенка, дополнительные кормушки в труднодоступных местах. Все данные анализировались с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.

Для каждого показателя рассчитаны медиана (Me) и межквартильный размах (IQR) как меры центральной тенденции и вариабельности. Для сравнения групп использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни (так как выборка маленькая). Приведены уровни значимости (p) и 95% доверительный интервал для разности медиан.

Результаты. Было анализировано 10 первых поведений из 14 пар показателей поведения для каждой группы (от походки до позы сна и груминга).

Двигательная активность: у животных с ОЛСМА наблюдалась патологическая походка (медиана 9,0 против 2,5, $p=0,004$), нарушение координации с частыми остановками (10,0 против 3,5, $p=0,004$), спотыканиями и столкновениями (6,5 против 1,0, $p=0,004$). Физиологическая походка была характерна для контроля (7,5 против 1,0, $p=0,004$). Круговое движение не показало статистически значимых различий ($p=0,132$).

Поза и поструральный контроль: животные с ОЛСМА чаще сидели с в ассиметричной позе (8,5 против 3,5, $p=0,004$). При питье контрольная группа демонстрировала симметричное положение тела (3,0 против 0,0, $p=0,004$) и стойку без опоры (6,0 против 2,0, $p=0,015$).

Груминг: диагностировано неиспользование правой лапы при груминге у крыс в группе ОЛСМА (6,0 против 2,0, $p=0,015$), что коррелировало с меньшей частотой симметричного использования обеих лап (4,0 против 8,0, $p=0,015$). Асимметрия проявлялась в груминге головы (6,5 против 2,0, $p=0,004$). Животные с ОЛСМА чаще совершали акты груминга в отношении левой стороны тела (7,0 против 5,0, $p=0,004$), в то время как контроль – с двух сторон равномерно (5,0 против 3,0, $p=0,008$). У животных с ОЛСМА отсутствовало чесание правой задней лапой (0,0 против 5,0, $p=0,004$).

Пищевое поведение и сон: отмечался полный отказ от корма из обычной кормушки у группы ОЛСМА (0,0 против 2,5, $p=0,015$). Снизилась доля сна на левом боку у группы ОЛСМА (1,5 против 3,0, $p=0,037$).

Выводы. Исследование выявило специфические патологические поведенческие паттерны у крыс после ОЛСМА, подтверждая многогранность последствий ишемического инсульта. Были зафиксированы нарушения походки, координации, поструральный контроль с отклонением, а также асимметрия в груминге, проявляющаяся в предпочтении левой стороны тела и использовании левой лапы. Эти детальные наблюдения имеют значение для улучшения диагностики и создания шкалы для оценки поведения у крыс с ОЛСМА и разработки более эффективных реабилитационных стратегий,

поскольку традиционные методы оценки могут не улавливать комплексные качественные изменения в поведении.

ЛИТЕРАТУРА

1. CRS induces depression-like behavior after MCAO in rats possibly by activating p38 MAPK / L. Zhi [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2022. – Vol. 435. – Article 114104. – doi: 10.1016/j.bbr.2022.114104.
2. Establishment of longitudinal transcranial stimulation motor evoked potentials monitoring of the forelimbs and hindlimbs in an ischemic stroke rat model / M. Hosogai [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – Article 20452. – doi: 10.1038/s41598-022-24835-w.
3. Establishment of a pMCAO model in SD rats and screening for behavioral indicators suitable for long-term monitoring / P. Liu [et al.] // Brain Injury. – 2024. – Vol. 38, № 9. – P. 716-726. – doi: 10.1080/02699052.2024.2346804.
4. Deep learning-based behavioral profiling of rodent stroke recovery / R. Z. Weber [et al.] // BMC Biology. – 2022. – Vol. 20. – Article 232. – doi: 10.1186/s12915-022-01434-9.

СОДЕРЖАНИЕ ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРОВАННОГО ФАКТОРА В НЕЙРОНАХ ТЕМЕННОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА КРЫС С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

**Бонь Е. И., Максимович Н. Е., Карнюшко О. А., Зиматкин С. М.,
Кохан Н. В., Ситько А. Д.**

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Способы увеличения устойчивости организма к гипоксии и недостатку энергии очень актуальны. Такой типовой патологический процесс, как недостаток кислорода, способствует возникновению и усугубляет течение многих заболеваний, приводит к дистрофическим изменениям в тканях организма [1, 2].

К настоящему времени исследованы основные процессы и пути структурных и метаболических деструктивных изменений протекания гипоксии, как на цитологическом уровне, так и на уровне органелл клетки. Кроме того, установлены те механизмы, которые могут способствовать приспособлению тканей и клеток к недостатку кислорода и способствовать их выживаемости. Такие механизмы и молекулы могут быть в дальнейшем использованы для разработки новых фармакологических средств, необходимых для повышения резистентности организма к гипоксии [3].

Гипоксией индуцированный фактор (HIF, сокр. от англ. *Hypoxia-inducible factors*) это пептид, содержание его при недостатке кислорода в тканях возрастает, и его значение в формировании резистентности к гипоксии велико. Особенно много его содержится в нервных клетках, нейронах [4].

Цель. Оценить содержание гипоксией индуцированного фактора в нейронах теменной коры и гиппокампа крыс с церебральной ишемией различной степени тяжести.

Методы исследования. В работе использованы лабораторные млекопитающие (крысы). Количество особей – 24. Ориентировочный вес каждой особи около 260 граммов.

Недостаток кислорода в головном мозге создавался путем ишемии. При этом во всех экспериментальных моделях производили анестезию животных тиопенталом в дозе 45,3 мг/кг.

Мы использовали модели правосторонней лигации сонной общей артерии (ПрЛСОА), последовательной лигации сонной общей артерии (ПЛСОА), одномоментной право и левосторонней лигации сонной общей артерии (ОЛСОА) и острейшей кровопотери (ОК).

Через 60 минут после лигации брали образцы теменной коры и гиппокампа.

Головной мозг извлекался и его фрагменты фиксировались в смеси этанола, формалина и цинка и оставляются на ночь. Нужная температура для данного процесса – +4°C. После этого следовала заливка в парафин. Для определения иммунореактивности молекулярного маркера HIF применяли первичные поликлональные мышинные антитела Anti-HIF1A antibody фирмы Elabscience (Китай, Catalog No. E-AB-66968) в разведении 1:500 при +4°C, экспозиция 20 ч, во влажной камере. В работе набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAV detection IHC kit Abcam (Великобритания, ab. 80436) использовали. Содержание HIF определялось по методу, описанному в наших статьях по иммуногистохимии, с помощью тех же аппаратов, которые нам предоставляет кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии.

В работе использовалась непараметрическая статистика. С помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$ (тест Крускал-Уоллиса с поправкой Бонферони).

Результаты и их обсуждение. У крыс с ПрЛСОА изменения содержания HIF по отношению к уровню в контрольной группе ($p > 0,05$), не было выявлено.

Таблица 1 – Содержание HIF (в единицах оптической плотности) в цитоплазме пирамидных нейронов теменной коры и поля CA₁ гиппокампа головного мозга крыс с ишемией головного мозга различной степени тяжести, Me (LQ; UQ)

Группы		Теменная кора	Гиппокамп
Контроль		0,18 (0,17; 0,19)	0,18 (0,16; 0,19)
ПрЛСОА		0,18 (0,16; 0,20)	0,17 (0,16; 0,19)
ПЛСОА	1	0,24 (0,24; 0,25)*	0,23 (0,22; 0,26)*
	2	0,14 (0,12; 0,16)*	0,16 (0,15; 0,17)
	3	0,14 (0,11; 0,14)*	0,14 (0,13; 0,15)*

Продолжение таблицы 1

ОЛСОА	0,12 (0,06; 0,16)*	0,13 (0,09; 0,14)*
ОК	0,03 (0,02; 0,05)*	0,10 (0,09; 0,11)*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «контроль»

По сравнению с группой «контроль», в ПЛСОА1, происходило увеличение содержания НIF на 25,1% в теменной коре ($p < 0,05$) и на 22,3% – в гиппокампе ($p < 0,05$), во ПЛСОА2 содержание НIF – на 22,3% в теменной коре ($p < 0,05$), уменьшилось, а в гиппокампе не изменилось ($p > 0,05$). В 3-й подгруппе отмечалось снижение содержания НIF – на 22,5% как в теменной коре ($p < 0,05$), так и в гиппокампе ($p < 0,05$).

В ПЛСОА3 содержание НIF было меньше, по сравнению с ПЛСОА1 на 42,1% – в теменной коре ($p < 0,05$) и на 38,8% – в гиппокампе ($p < 0,05$), а по сравнению с ПЛСОА2 различий ни в одном из изучаемых отделов не было ($p > 0,05$).

Так, в ПЛСОА1 наблюдалось увеличение содержания НIF, в то время как в ПЛСОА2 и ПЛСОА3 отмечалось снижение данного показателя.

По сравнению с контролем, в группе ОЛСОА содержание НIF уменьшилось на 33% – в теменной коре ($p < 0,05$) и на 28% – в гиппокампе ($p < 0,05$) и не имело отличий от содержания НIF в ПЛСОА2 и ПЛСОА3. При ОК отмечено наиболее значимое уменьшение содержания НIF, по сравнению с контролем – на 82,9% в теменной коре, $p < 0,05$ и на 44,2% в гиппокампе, $p < 0,05$.

Выводы. Завершая, можно сказать, что изменения содержание НIF в ПЛСОА1, ПЛСОА2 и ПЛСОА3 были не односторонни. При ПЛСОА1 возросло содержание НIF. Это может говорить о том, что прошло достаточно времени с момента перевязки артерии (прошло 7 дней). За прошедшее время, гены, отвечающие за ответ организма на гипоксию, были активированы. В то же самое время при ПЛСОА2 и ПЛСОА3, если говорить соответственно об этих группах, прошло меньше времени, ишемия была более тяжелой, гены НIF не успели еще экспрессироваться.

В ПЛСОА1 значение содержание НIF превосходило показатели в ПрЛСО и «контроль», в то время как в ПЛСОА3, в большей степени было близко к значениям содержания белка в ОЛСОА, что говорит о выраженном нарушении антигипоксической защиты. При ОК, как отражение деградации белка, отмечалось наиболее значительное снижение НIF.

Стоит также отметить, что гипоксией индуцированный фактор отвечает за формирование долговременной адаптации к гипоксии. И это его свойство делает его хорошей базой для дальнейших фармакологических исследований [5].

Таким образом, наиболее значительные изменения произошли при ОК, при ПрЛСОА значения не изменялись, а при ПЛСОА1 даже превысили контрольный уровень.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонь, Е. И. Сравнительный анализ морфологических нарушений нейронов теменной коры и гиппокампа крыс при различных видах экспериментальной ишемии головного мозга / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т. 9, № 2(34). – С. 29-37.
2. Максимович, Н. Е. Головной мозг крысы и его реакция на ишемию: монография / Н. Е. Максимович, Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин. – Гродно : ГрГМУ, 2021. – 238 с.
3. Hypoxia of the Brain and Mechanisms of its Development / L. I. Bon, S. Fluryk, I. Dremza [et al.] // J Clinical Research and Reports, – 2023. – Vol. 13, № 14. – P. 1-5. – doi: 10.31579/2690-1919/311.
4. Aquaporin 4 in Traumatic Brain Injury: From Molecular Pathways to Therapeutic Target / E. Dadgostar, S. Rahimi S. Nikmanzar [et al.] // Neurochem Res. – 2022. – Vol 47, № 4. – P. 860-871. – doi: 10.1007/s11064-021-03512-w.
5. Vatte, S. HIF-1, an important regulator in potential new therapeutic approaches to ischemic stroke. / S. Vatte, R. Ugale // Neurochem Int. – 2023. – Vol. 170. – Art. 105605. – doi: 10.1016/j.neuint.2023.105605.

**АМИНОКИСЛОТЫ С РАЗВЕТВЛЁННОЙ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПЬЮ
В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРУЕМОЙ
ГИПОТЕРМИИ И ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**Валько Н. А., Павлюковец А. Ю., Завадский Н. А.,
Пуцылева Д. Н., Раковский Р. С.**

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Аминокислоты с разветвлённой углеродной цепью (АРУЦ) – валин, лейцин и изолейцин – представляют собой группу незаменимых аминокислот, определяющих за счёт своего углеродного скелета как структуру белковых молекул вообще, так и особенности биологии ряда белков, в частности (средство кислорода и прочих молекул к гемоглобину, каталитическая активность ферментов и т.д.). Предполагается, что воздействие таких этиопатогенетических факторов, как изолированные и сочетанные гипотермия и острая алкогольная интоксикация (ОАИ), могут оказать прямое влияние на содержание АРУЦ в мышечной ткани, в физиологии которой они играют существенную роль.

Цель. Анализ изменения концентрации аминокислот с разветвлённой углеродной цепью при воздействии низких температур и этанола в скелетной мышечной ткани крыс.

Методы исследования. Исследование проводилось на 40 самцах крыс массой 230 ± 10 г (n каждой группы = 10). В 1-ой группе животные получали внутрибрюшинно физиологический раствор в дозе 3,5 г/кг, а животные 2-ой группы – 25% раствор этанола в аналогичной дозировке [1]. Животные 3-ей

группы подвергались хронической гипотермии: 10-минутному плаванию в холодной воде ($12\pm 2^\circ\text{C}$) на протяжении 4 дней. Животные 4-ой группы испытывали сочетанное воздействие обоих исследуемых факторов. В образцах скелетной мышечной ткани определяли уровни АРУЦ методом обращённофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой, с детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определения проводили на хроматографической системе Agilent 1100, обработку данных – с помощью программы AgilentChemStation A10.01, математическую обработку данных – с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа данных было отмечено увеличение общего пула аминокислот с разветвлённой углеродной цепью во всех опытных группах. Изолированная ОАИ привела к повышению суммарного количества АРУЦ с $385\pm 15,3$ нмоль/г до $493\pm 29,1$ нмоль/г (на 28,05%). Моделирование хронической гипотермии вызвало более выраженное увеличение пула АРУЦ до $545\pm 51,1$ нмоль/г (на 41,56%). Максимальные изменения зафиксированы в группе сочетанного воздействия гипотермии и ОАИ, где общее количество АРУЦ достигло $630\pm 48,8$ нмоль/г (на 63,64%). При более детальном анализе было обнаружено, что ОАИ приводила к повышению уровня валина (с $163\pm 5,46$ до $208\pm 11,7$ нмоль/г (на 27,61%)), изолейцина (с $91,7\pm 3,89$ до $115\pm 7,61$ нмоль/г (на 25,41%)) и лейцина (с $130\pm 6,26$ до $170\pm 11,1$ нмоль/г (на 30,77%)). Изолированная гипотермия приводила к повышению содержания валина (с $163\pm 5,46$ до $256\pm 20,2$ нмоль/г (на 57,06%)) и лейцина (с $130\pm 6,26$ до $185\pm 20,7$ нмоль/г (на 42,31%)). В условиях сочетанного воздействия факторов (гипотермии и ОАИ) наблюдался максимальный рост концентраций общего количества аминокислот с разветвлённой углеродной цепью до $630\pm 48,8$ нмоль/г (на 63,64% (относительно контрольной группы), на 27,79% (относительно группы с ОАИ)), валина до $284\pm 21,6$ нмоль/г (на 74,23% относительно контрольной группы), лейцина до $215\pm 20,9$ нмоль/г (на 65,38% относительно контрольной группы) и изолейцина до $131\pm 7,80$ нмоль/г (на 42,86% относительно контрольной группы).

Выводы. Таким образом, можно заключить, что как изолированная, так и сочетанные друг с другом ОАИ и гипотермия способствуют увеличению концентраций АРУЦ в скелетной мышечной ткани крыс. Наибольший эффект на пул АРУЦ оказывает комбинированное воздействие исследуемых факторов, вызывающее рост концентраций валина, лейцина и изолейцина. Полученные данные могут быть использованы при дальнейшем поиске средств коррекции метаболических нарушений в мышечной ткани при экстремальных воздействиях [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедова, А. Е. Дофаминергическая система гипоталамуса и стриатума головного мозга крыс при комплексном воздействии гиподинамии и острой алкогольной интоксикации / А. Е. Мамедова, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного

медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 428-433. – doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-4-428-433.

2. Effect of short-term cold exposure on skeletal muscle protein breakdown in rats. / L. H. Manfredi, N. M. Zanon, M. A. Garófalo [et al.] // J Appl Physiol. – 2013. – Vol. 115, № 10. – P. 1496-1505. – doi: 10.1152/jappphysiol.00474.2013.

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ В СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ ГИПОТЕРМИИ И ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Валько Н. А., Павлюковец А. Ю., Анисько А. И., Найдюк К. Д.,
Повжик В. А., Данильчик И. В.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Серосодержащие аминокислоты играют ключевую роль в поддержании редокс-гомеостаза и энергетического метаболизма миокарда [1]. Например, таурин является важнейшим осмолитом и регулятором кальциевого гомеостаза в кардиомиоцитах [2]. Предполагается, что воздействие таких стрессорных факторов, как изолированная и сочетанная гипотермия и острая алкогольная интоксикация (ОАИ), может приводить к существенному дисбалансу содержания данных аминокислот в сердечной мышце, влияя на её функциональную активность.

Цель. Анализ изменения концентрации серосодержащих аминокислот при воздействии низких температур и этанола в сердечной мышечной ткани крыс.

Методы исследования. Исследование проводилось на 40 самцах крыс массой 230 ± 10 г (n каждой группы = 10). В 1-ой группе животные получали внутривентриально физиологический раствор в дозе 3,5 г/кг, а животные 2-ой группы – 25% раствор этанола в аналогичной дозировке [3]. Животные 3-ей группы подвергались хронической гипотермии: 10-минутному плаванию в холодной воде ($12 \pm 2^\circ\text{C}$) на протяжении 4 дней. Животные 4-ой группы подвергались сочетанному воздействию обоих исследуемых факторов. В образцах сердечной ткани определяли уровни серосодержащих аминокислот методом обращённо-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой, с детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определения проводили на хроматографической системе Agilent 1100, обработку данных – с помощью программы AgilentChemStation A10.01, математическую обработку данных – с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа данных было отмечено значительное снижение общего количества серосодержащих аминокислот во

всех экспериментальных группах. Наибольшее снижение относительно контрольной группы зафиксировано при моделировании сочетанного воздействия гипотермии и алкоголя: с $79,8 \pm 8,88$ мкмоль/г в контрольной группе до $31,4 \pm 1,01$ мкмоль/г (на 60,6%). В экспериментальной группе ОАИ общий пул серосодержащих аминокислот относительно контроля также снижался: с $79,8 \pm 8,88$ мкмоль/г до $35,3 \pm 9,53$ мкмоль/г (на 55,7%). А в группе с изолированной гипотермией: с $79,8 \pm 8,88$ мкмоль/г до $39,1 \pm 3,94$ мкмоль/г (на 50,9%). Также в экспериментальной группе сочетанного воздействия гипотермии и алкоголя наблюдалось снижение общего количества серосодержащих аминокислот относительно группы изолированного действия алкоголя: с $35,3 \pm 8,88$ мкмоль/г до $31,4 \pm 1,01$ мкмоль/г (на 11,2%).

При рассмотрении отдельных аминокислот необходимо отметить динамику таурина. Уровень таурина снижался пропорционально общему количеству: на 55,7% при ОАИ до $35,3 \pm 9,6$ мкмоль/г (значение в контрольной группе – $79,6 \pm 8,88$ мкмоль/г), на 51,0% при изолированной гипотермии до $39,0 \pm 3,94$ мкмоль/г и на 60,6% при сочетанном воздействии до $31,3 \pm 1,01$ мкмоль/г.

Уровень метионина демонстрировал тенденцию к снижению в группе изолированной гипотермии: с $0,058 \pm 0,005$ мкмоль/г до $0,046 \pm 0,003$ мкмоль/г (на 22,2%). Явное снижение уровня метионина происходило в экспериментальной группе сочетанного воздействия гипотермии и алкоголя: с $0,059 \pm 0,005$ мкмоль/г до $0,034 \pm 0,003$ мкмоль/г (на 42,2%).

Наиболее выраженная динамика отмечена для цистатинина. Изолированная и сочетанная с плаванием ОАИ снижали уровень цистатинина, соответственно, на 64,1% (до $0,019 \pm 0,003$ мкмоль/г) и 40,1% (до $0,032 \pm 0,004$ мкмоль/г). Изолированная гипотермия снижала уровень цистатинина на 62,6% (до $0,02 \pm 0,004$ мкмоль/г).

Выводы. Таким образом, наибольший вклад в изменение пула серосодержащих аминокислот в исследуемой модели вносит сочетанная с ОАИ гипотермия, снижающая уровни таурина, метионина, цистатинина и, следовательно, общее количество серосодержащих аминокислот. Влияние изолированной ОАИ проявляется в снижении уровня таурина, метионина и цистатинина, изолированное и сочетанное с ОАИ плавание также снижает уровень данных аминокислот. Полученные данные могут быть использованы при дальнейшем поиске средств коррекции патобиохимических изменений в тканях сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mistry, R. K. Redox-Dependent Regulation of Sulfur Metabolism in Biomolecules: Implications for Cardiovascular Health. / R. K. Mistry, A. C. Brewer // *Antioxid Redox Signal*. 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 972-991. – doi: 10.1089/ars.2017.7224.
2. Physiological roles of taurine in heart and muscle / S. W. Schaffer, C. J. Jong, K. C. Ramila, J. Azuma // *J Biomed Sci*. – 2010. – Vol. 17, suppl. 1. – Art. S2. – doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S2.

3. Мамедова, А. Е. Дофаминергическая система гипоталамуса и стриатума головного мозга крыс при комплексном воздействии гиподинамии и острой алкогольной интоксикации / А. Е. Мамедова, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 428-433. – doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-4-428-433.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Володина А. А., Романчук В. В.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Глаукома представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся медленно прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и их аксонов в результате апоптоза [1]. В настоящее время убедительно доказано, что ключевую роль в этом процессе играет ишемия, которая лежит в основе дисфункции нейронов, изменяет их цитоскелет [2] и активирует глутамат-кальциевый каскад, приводя к эксайтотоксичности и последующей гибели ГКС [3].

Согласно современным представлениям, важное значение в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии отводится нарушениям сосудистого кровотока, в частности дисфункции эндотелия, что приводит к сбою универсальных механизмов регуляции сосудистого тонуса [4]. Снижение и нестабильность глазного кровотока, приводящие к хронической ишемии и реперфузии глубоких слоев сетчатки и головки зрительного нерва, рассматриваются в качестве ключевых факторов риска возникновения и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [5]. Именно в условиях ишемии-реперфузии происходит избыточная активация процессов свободнорадикального окисления. Ключевым звеном возникающего оксидативного стресса является перекисное окисление липидов (ПОЛ), сопровождающееся накоплением первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов в биологических мембранах. Повреждение липидного бислоя под действием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к нарушению структурно-функциональной целостности клеток, дисфункции эндотелия сосудов и в конечном итоге способствует апоптозу ганглиозных клеток сетчатки. Указанные данные подчеркивают актуальность изучения регионарной гемодинамики и, в особенности, показателей перекисного окисления липидов как маркеров оксидативного повреждения тканей при данной патологии.

Цель. Оценить показатели перекисного окисления липидов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Методы исследования. Объектом исследования стали 130 пациентов, из них 100 человек имели диагноз ПОУГ I-IV стадий на одном или обоих глазах и 30 человек без данной патологии. В случае асимметричного течения глаукомы во внимание принимались данные хуже видящего глаза.

Диагноз ПОУГ устанавливался на основе комплексного офтальмологического обследования, которое включало: измерение максимальной корригированной остроты зрения, биомикроскопию, гониоскопию, тонометрию, фотофиксацию глазного дна на фундус-камере, оптическую когерентную томографию (ОКТ) ДЗН и сетчатки, оптическую биометрию и периметрию. Также учитывались жалобы пациента и сбор анамнеза.

В качестве критериев включения учитывали наличие клинически подтвержденного диагноза ПОУГ; соответствие внутриглазного давления (ВГД) «давлению цели»; информированное письменное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: наличие другой офтальмопатологии (кроме катаракты); аномалии рефракции средней и высокой степени; наличие в анамнезе любого хирургического лечения органа зрения менее 6 месяцев до исследования; сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения; наличие в анамнезе сахарного диабета, инфаркта миокарда, инсульта, онкопатологии. Контрольная группа формировалась с учетом аналогичных критериев исключения, чтобы обеспечить сопоставимость данных.

Уровень диеновых конъюгатов (ДК) определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232-234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов. Содержание малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах определяли по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой.

Результаты проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Использовали непараметрические методы статистического анализа, выполненные в программе «Jamovi 2.3».

Результаты и их обсуждение. Анализ показателей ПОЛ, которые являются прямым индикатором ОС выявил, что у пациентов с ПОУГ наблюдалось значительное повышение уровней ДК и МДА как в плазме, так и в эритроцитах, что подтверждает системный характер окислительных процессов при этом заболевании. Так, в контрольной группе медиана уровня ДК в плазме крови составила 1,21 (0,97; 1,60) $\Delta D_{233}/мл$, тогда как у пациентов с ПОУГ она увеличилась до 2,28 (1,73; 3,06) $\Delta D_{233}/мл$; значение показателя возросло на 88,4%. ДК являются первичными продуктами окисления липидов, повышение которых отражает начальные стадии ПОЛ. Этот рост может быть связан с ослаблением АОЗ, о чем свидетельствует снижение концентрации α -токоферола и ретинола, которые обычно предотвращают окисление липидных мембран. Аналогичная картина наблюдалась в эритроцитах, где медиана уровня ДК в контрольной группе составила 13,84 (12,14; 15,71) $\Delta D_{233}/мл$, а у пациентов

с ПОУГ – 20,01 (16,02; 23,83) $\Delta D_{233}/\text{мл}$, что на 45,2% выше контрольных значений. Увеличение уровня ДК в эритроцитах подчеркивает, что ОС затрагивает не только плазму, но и клеточные структуры, что может негативно сказываться на их функциональных свойствах, таких как, способность переносить кислород.

Концентрация МДА в плазме крови, промежуточного продукта ПОЛ, также значительно выросла у пациентов с глаукомой. В контрольной группе медиана составила 1,26 (1,07; 1,58) мкмоль/л, а у пациентов с ПОУГ – 2,25 (1,67; 2,72) мкмоль/л; увеличение составило 78,6%. Высокий уровень МДА указывает на интенсивное окислительное повреждение липидов, которое может приводить к нарушению структуры клеточных мембран и способствовать гибели ГКС. В эритроцитах концентрация МДА увеличилась на 72,3% ($p < 0,001$): с 8,94 (7,49; 9,99) мкмоль/л в контрольной группе до 15,40 (12,36; 18,42) мкмоль/л у пациентов с ПОУГ. Этот рост подтверждает системное усиление ПОЛ, которое может усугублять патологические процессы не только в тканях глаза, но и в организме в целом.

Выводы. Результаты исследования демонстрируют сложную картину прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у пациентов с ПОУГ. Дисбаланс в системе прооксиданты-антиоксиданты, проявляющийся накоплением первичных и вторичных продуктов ПОЛ как в плазме, так и в форменных элементах крови, указывает на системное вовлечение организма в патологический процесс. Полученные данные свидетельствуют о том, что оксидативный стресс является важным звеном патогенеза ПОУГ, способствуя повреждению ганглиозных клеток сетчатки и зрительного нерва, что может иметь место даже в условиях достигнутого целевого уровня внутриглазного давления.

Работа выполнена в рамках гранта БРФФИ № М24-083

ЛИТЕРАТУРА

1. Structural and Functional Evaluation of Glaucomatous Neurodegeneration from Eye to Visual Cortex using 1.5T MR Imaging: A Pilot Study / Engin KN, Yemisci B, Bayramoglu ST [et al.] // J Clin Exp Ophthalmol. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 1-8. – doi: 10.4172/2155-9570.1000341.
2. Acute retinal ischemia caused by controlled low ocular perfusion pressure in a porcine model. Electrophysiological and histological characterisation. / M. V. Kyhn, K. Warfvinge, E. Scherfig [et al.] // Exp Eye Res. – 2009. – Vol. 88, № 6. – P. 1100-1106. – doi: 10.1016/j.exer.2009.01.016.
3. Time-dependent effects of focal retinal ischemia on axonal cytoskeleton proteins / C. Balaratnasingam, W. H. Morgan, L. Bass [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 3019-28. – doi: 10.1167/iovs.09-4692.
4. Excitotoxic neurodegeneration induced by deprivation of oxygen and glucose in isolated retina / C. Romano, M. T. Price, T. Almlı, J. W. Olney // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1998. – Vol. 39, № 2. – P.416-423.
5. Горшунова, Н. К. Взаимодействие вазотонических биоэффекторов в патогенезе эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии на фоне старения / Н. К. Горшунова, С. С. Мауер // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, № 3. – С. 461-467.

ИЗМЕНЕНИЕ ПУЛА АМИНОТИОЛОВ В НЕЙРОНАХ ВИСОЧНОЙ КОРЫ ПОСЛЕ ИНЪЕКЦИЙ АМИКАЦИНА

Гладкий М. Л.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Окислительный стресс (ОС) – это патологический процесс, возникающий в результате дисбаланса между синтезом активных форм кислорода (АФК) и способностью антиоксидантной системы клетки к их нейтрализации. ОС в нейронах рассматривается как регуляторный компонент в процессе развития неблагоприятных исходов для организма таких как: старение, развитие нейродегенеративных заболеваний и потеря специфических функций зон коры головного мозга.

Известно, что мозг потребляет большое количество кислорода – около 20-25% от всего кислорода, поступающего в организм. Высокое потребление кислорода является высоким риском к нарушению прооксидантно-оксидантного равновесия в головном мозге, что делает его высоко восприимчивым к развитию ОС [1].

Среди причин гибели нейронов выделяют действие фармакологических препаратов, в частности, антибиотиков – аминогликозидов.

Аминогликозиды (АГ) – это класс антибиотиков широкого спектра действия (гентамицин, амикацин, тобрамицин, неомицин и др.). Наравне с высокой эффективностью и низкой стоимостью производства, данные препараты обладают негативными эффектами – нефротоксичностью, которая выражается в повреждении канальцев нефрона почки и ототоксичностью, что приводит к поражению рецепторных клеток слухового анализатора.

Одними из основных веществ, которые принимают участие в окислительно-восстановительных реакциях являются низкомолекулярные серосодержащие соединения: цистеин (Cys), цистеинилглицин (CysGly), гомоцистеин (Hcy), глутатион (GSH) и γ -глутамилцистеин (γ -GluCys), а также соответствующие им белковые смешанные дисульфиды [2, с. 2570].

Несмотря на то, что механизм ототоксичности достаточно хорошо изучен, данных о повреждении непосредственно коркового отдела слухового анализатора – нейронов височной доли, крайне мало. Исходя из всего вышеперечисленного, представляется интересным исследовать изменение концентраций аминотиолов в нейронах височной доли.

Цель. Исследовать концентрации цистеина (Cys), цистеинилглицина (CysGly), гомоцистеина (Hcy), глутатиона (GSH), цистеина, и γ -глутамилцистеина (γ -GluCys) у крыс контрольной и опытной групп после введения лекарственного препарата амикацин.

Методы исследования. Исследования выполнены на 16 белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г (8 крыс группы контроля и 8 крыс опытной группы). Животных содержали в стандартных условиях вивария УО «Гродненский государственный медицинский университет» на полноценном рационе. Соблюдали все требования Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол №5 от 27.02.2020).

Введение лекарственного средства Амикацин проводилось крысам опытной (n=8) группы однократно внутривентриально в дозе 200 мг/кг в течение 14 дней. Крысам из контрольной группы (n=8) также ежедневно внутривентриально вводился физиологический раствор 0,9% NaCl в количестве 500 мкл в течение 14 дней. По истечении 14 дней проводили декапитацию.

После декапитации на холоде извлекали головной мозг, повторно промывали его 0,9% NaCl и выделяли отдел височной доли. Печень также извлекали на холоде, повторно промывали 0,9% NaCl. Кровь забиралась в пробирки с гепарином. Плазма крови отделялась центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин.

Определение Hcy, Cys, CysGly, γ -GluCys, GSH проводили методом обращенно-фазной ВЭЖХ с детектированием по флуоресценции (379/510 нм). Метод основан на предколоночной дериватизации SH-содержащих соединений с аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3- диазола-4-сульфонатом (SBD-F).

Образцы ткани головного мозга и печени гомогенизировали в 5-кратном объеме 0,15 М KCl, содержащего (на 200 мл) 1,63 мл 4% раствора N-ацетилцистеина (внутренний стандарт – 1мМ) и 2,4 г ТСЕР, оставляли на 30 мин., осаждали центрифугированием при 4°C 15 мин. при 16000g. Для дериватизации к смеси 4 мкл 1,55 М NaOH, 25 мкл 0,125 М Na-боратного буфера pH 9,5, и 10 мкл раствора SBD-F (1 мг/мл) в таком же буфере добавляли 20 мкл супернатанта и инкубировали 1 час при 60°C. В систему вводили 20 мкл реакционной смеси. Использовали колонку Zorbax SB C₁₈, с размером частиц 3,5 мкм (размеры колонки 2,1×150 мм) в тандемном включении. Подвижная фаза: 0,1 М NaH₂PO₄, 17 мМ H₃PO₄, 20 мг/л ЭДТА (А), ацетонитрил вода 7/3 (об./об.) (В); скорость потока 0,2 мл/мин, 29°C. Градиентное элюирование: 0 мин – 0% В; 26 мин. – 0% В; 47 мин. – 15% В; 53 мин. – 25% В; 55 мин. – 0% В; 67 мин. – ввод пробы. Детектирование по флуоресценции, 379/510 нм.

Пробы плазмы смешивали с 0,5 мМ раствором N-ацетилцистеина (внутренний стандарт) и раствором трис-(карбоксиэтил)фосфина (ТСЕР) (100 мг/мл). Пробы инкубировали 30 мин. при комнатной температуре, белки осаждали 10% ТХУ и центрифугировали при 4°C 15 мин. при 16000 g. К безбелковому супернатанту добавляли смесь для дериватизации, состоящую из 1,55 М NaOH, 0,125 М Na-боратного буфера, pH 9,5 и раствора SBD-F (1 мг/мл). Инкубировали 1 ч. при 60°C. В систему вводили 5 мкл реакционной смеси. Растворы стандартов, используемые для калибровки

хроматографической системы, обрабатывали аналогичным способом. Колонка Zorbax Eclipse Plus SB C18, 2,1×150 мм. Подвижная фаза: 0,1 М NaH₂PO₄, 17 мМ H₃PO₄, 20 мг/л ЭДТА (А), ацетонитрил/вода 7/3 (об./об.) (В). Разделение – с градиентным элюированием.

При определениях использовали прибор ВЭЖХ Agilent 1200 с 4-канальной системой подачи растворителя с вакуумным дегазатором, термостатируемый автосамплер, термостат колонок, детектор флуоресценции. Обработка хроматограмм производилась программой Agilent ChemStation B.04.02. Использовались реактивы для приготовления подвижных фаз квалификации ОСЧ, трижды дистиллированная вода, центрифуга Biofuge Primo R+, лабораторная баня Daihan WiseBath WB-11.

Результаты и их обсуждение. После введения лекарственного препарата амикацин у крыс опытной группы наблюдается изменение баланса в концентрации основных аминокислот. Так, содержание Cys в опытной группе, по сравнению с контролем, ниже в 1,5 раза. Аналогично с Cys, было обнаружено резкое снижение концентрации основного антиоксиданта – GSH, которое составило 15%.

В отличие от Cys и GSH, введение аминокислоты привело к повышению концентрации цистеина на 50% в сравнении с контролем. Любопытная тенденция обнаружена с промежуточным продуктом метаболизма метионина – Hcy. Его содержание также растет в опытной группе животных и превышает концентрацию в 1,5 раза, чем в контроле.

Количество цистеина в опытной группе выросло на 50% по сравнению с контрольной группой. А также было обнаружено, что синтез токсического продукта метаболизма метионина – гомоцистена, увеличился в 1,5 раза в опытной группе животных, которым вводился препарат амикацин.

Промежуточный метаболит GSH – CysGly и предшественник GSH – γ -GluCys статистически значимых изменений в концентрации не показали, однако, в случае с CysGly отмечается тенденция к накоплению данного соединения в нейронах височной доли головного мозга опытных животных, а пул γ -GluCys наоборот истощается.

Одним из путей синтеза Cys является реакция транссульфурации. Исследования метаболизма астроцитов показали, что данный путь имеет значительное влияние в контексте резервного пути синтеза Cys и нарушение в его синтезе может приводить к истощению содержания Cys [3, с. 203]. Исходя из этого, истощение Cys может быть связано с нарушением пути транссульфурации, на что также указывает более высокий уровень Hcy в опытной группе животных.

Снижение концентрации GSH в нейронах височной доли головного мозга можно объяснить недостатком одного из незаменимых аминокислотных компонентов – Cys [4].

Цистеин – метаболит цистамина. Увеличение его пула можно объяснить высокоинтенсивной деградацией кофермента-A. Кроме того, цистеин может замещать L-гомоцистеин в качестве тиолового ко-субстрата в

каталитической реакции цистатионин-β-синтазы (CBS) (Shen et al 2005), что приводит к образованию тиализина (S-(2-аминоэтил)-L-цистеина). Данная реакция при участии CBS с использованием цистеамина может происходить, в частности, в мозге, где присутствует очень мало цистеаминдиоксигеназы и большее количество фермента CBS [5, с. 556].

Выводы. Введение лекарственного препарата амикацин однократно внутривенно в дозе 200 мг/кг в течение 14 дней приводит к изменению пула основных веществ, которые принимают участие в окислительно-восстановительных реакциях организма: цистеина (Cys), цистеинилглицина (CysGly), глутатиона (GSH), цистеамина, и γ-глутамилцистеина (γ-GluCys), а также к изменению концентрации гомоцистеина (Hcy).

Истощение пула GSH является важнейшим маркером развития окислительного стресса в нейронах головного мозга, что, в свою очередь, также может приводить к гибели нейронов и потере основной функции височной доли – восприятия звуков раздражителей.

Повышение содержания Hcy также может индуцировать развитие окислительного стресса, так как данный аминотиол известен своими токсическими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Copper supplementation alleviates hypoxia-induced ferroptosis and oxidative stress in neuronal cells / J. Wang, Y. Zou, R. Guan [et al.] // *Int J Mol Med*. 2024. – Vol. 54, № 6. – Art. 117. – doi: 10.3892/ijmm.2024.5441.
2. Involvement of oxidative stress and toll-like receptor-4 signaling pathways in gentamicin-induced nephrotoxicity in male Sprague Dawley rats / Z. Pakfetrat, S. Janfeshan, F. Masjedi [et al.] // *Drug Chem Toxicol*. – 2022. – Vol. 45, № 6. – P. 2568-2575. – doi: 10.1080/01480545.2021.1977024.
3. McBean, G. J. The transsulfuration pathway: a source of cysteine for glutathione in astrocytes. / G. J. McBean. // *Amino Acids*. – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 199-205. – doi: 10.1007/s00726-011-0864-8.
4. Pérez-Sala, D. Appraising the Role of Astrocytes as Suppliers of Neuronal Glutathione Precursors / D. Pérez-Sala, M. A. Pajares // *Int. J. Mol. Sci*. – 2023. – Vol. 24, № 9. – Art. 8059. – doi: 10.3390/ijms24098059.
5. Cysteamine revisited: repair of arginine to cysteine mutations / L. Gallego-Villar, L. Hannibal, J. Häberle [et al.] // *J Inher Metab Dis*. – 2017. – Vol. 40, № 4. – P. 555-567. – doi: 10.1007/s10545-017-0060-4.

ВЛИЯНИЕ БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА РЕПАРАТИВНЫЕ И КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МОЗАИЧНОЙ ОЖОГОВОЙ РАНЫ У ДЕТЕЙ

Глуткин А. В.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Ожоговое повреждение кожи является одним из наиболее распространенных видов травмы, представляющее собой серьезную проблему для здравоохранения во всём мире [1].

При получении ожогов IIIА степени происходит гибель не только эпидермиса, но частично и дермы, эпителизация ожогов происходит в течение трех-четырех недель за счет дериватов кожи (сальные, потовые железы, волосяные фолликулы), сохранившихся в глубоких слоях дермы, на месте заживших ожогов могут формироваться грубые патологические рубцы. Однако при неблагоприятном течении раневого процесса значительная их часть, вовлекаясь в паранекротическую зону, может подвергаться гибели и нуждаться в оперативном восстановлении кожных покровов [2].

Цель. Тактика и методы лечения детей с термической травмой постоянно совершенствуются, исследования последних лет направлены на получение медицинских изделий на основе коллагена, в качестве биопластического материала и матрицы для образования собственной соединительной ткани, учитывая их биоразлагаемость, биосовместимость, слабую антигенность, стимулирование регенерации [3].

Методы исследования. Проведено исследование результатов лечения ожоговых ран путём использования нативного нереконструированного коллагена I типа в различных формах (7% гель, мембраны, порошок) и традиционной местной консервативной терапии с гидроколлоидными повязками.

Оценка результатов проводилась в период с 2017 г. по 2020 г., в исследование включено 48 пациентов в возрасте 1 [1, 3] года, которые находились на лечении в отделении хирургии Гродненской областной детской клинической больницы с мозаичными ожогами преимущественно II-IIIА и небольшими участками IIIБ степени по четырёхстепенной классификации, что соответствует I-II-III степени ожога по МКБ-10. На 5-6-е сутки с момента получения ожоговой травмы, всем пациентам проводили механическую обработку раны до появления «кровоянистой росы», в дополнение к традиционному лечению использовались медицинские изделия на основе нереконструированного коллагена I типа в виде 7% геля 2 мл, порошка 2,0 г, мембран 60×50×1,5 мм. В группах с использованием коллагена всем пациентам для предотвращения высыхания коллагена поверх него накладывались

гидроколлоидные повязки. Контрольную группу составили пациенты, ведение ожоговых ран которых осуществлялось в условиях влажной среды с использованием только гидроколлоидных повязок без предварительного нанесения на рану коллагенового материала. Все группы между собой были сопоставимы по площади ожоговых ран при поступлении, а также по полу, возрасту, индексу массы тела, характеристикам ожогов.

Контрольные точки (оценка ожоговой раны): на 5-е, 9-е, 14-е сутки, 4-я неделя. Состояние раны оценивали с использованием модифицированной шкалы Photographic Wound Assessment Tool (mPWAT) [4], адаптированной для оценки раневой поверхности при ожогах, данная фотографическая шкала оценки ран mPWAT включает четыре параметра: состояние краев раны, цвет кожи вокруг раны, тип грануляционной ткани и степень эпителизации, которые могут быть определены по фотографии. Каждому параметру присваиваются баллы от 0 до 4. Общий балл mPWAT для фотографии раны рассчитывается путем суммирования баллов. Диапазон возможных результатов может составлять от 0 до 16, при этом 0 баллов соответствует полностью зажившей ране. Все данные протоколировались в индивидуальной анкете. При каждом осмотре определялась сумма баллов и сравнивалась с предыдущим осмотром. Работа выполнена при согласовании с комиссией по биомедицинской этике.

При статистическом анализе использовалась программа Statistica 10.0. За уровень статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Количество общих баллов по шкале mPWAT по исследуемым группам в динамике уменьшилось к окончанию исследования, но оставалось достоверно выше по отношению к группе стандартной терапии. За весь период исследования аллергических реакций не наблюдалось ни у одного пациента.

На протяжении всего периода исследования с каждым визитом происходило уменьшение количества баллов по шкале mPWAT как внутри группы, так и между исследуемыми группами. Изначально, на 5-е сутки балл по шкале mPWAT в каждой исследуемой группе был однородный во всех группах 9 баллов, и в последующем в каждой временной точке снижался. На 9-е сутки происходило снижение баллов во всех исследуемых группах. По количеству баллов mPWAT на 14-е сутки внутри обеих групп сохранялось улучшение процесса заживления ран, при сравнении группы лечения с контрольной группой, определялась достоверная разница между группами ($p=0,01$).

Максимальный балл в группе лечения составил 4 балла, контрольной – 6 баллов, соответственно. При дальнейшем наблюдении (4-й визит, 28-е сутки) улучшение процесса заживления ожоговых ран по среднему баллу mPWAT выявлено во всех группах. В группе применения коллагена балл составил 0, в контрольной группе медиана также составила 0 баллов, однако максимальный балл отмечался – 3 балла.

Известно, что сразу после ожоговой травмы в поврежденных тканях возникает гипоксия, которая запускает каскад восстановления через фактор HIF-1 α . Коллаген I типа усиливает этот естественный процесс. Введение

экзогенного коллагена может создавать дополнительные сигналы, которые воспринимаются клетками как усиление гипоксии, стимулируя выработку ростовых факторов. Ускоряя ранний неоваскулогенез (образование новых сосудов), коллаген способствует восстановлению нормального кислородного режима в ране.

Выводы. Таким образом, коллаген I типа не пассивен: он является активным участником восстановления ожога (сокращение баллов по шкале mPWAT). Предполагается, что он способен усиливать естественные сигнальные пути гипоксии, снижает вред от окислительного стресса и, возможно, поддерживает бактерицидные функции иммунных клеток. Это делает его не просто каркасом для раны, а биоактивным материалом для управления сложными кислородозависимыми процессами, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. A Single Institution's Surgical Care Model for Pediatric Burns With $\leq 10\%$ Body Surface Area Involvement / J. Zuccaro, D. Lee, C. Kelly [et al.] // Journal of Burn Care & Research – 2025. – Vol. 46, № 1. – P. 22-27. doi: 10.1093/jbcr/irae185.
2. Эффективность применения биопластических материалов на основе хитозана в местном лечении пограничных ожогов / П. А. Грибань, И. М. Афанасов, В. В. Усов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. 709-714
3. Биопластический коллагеновый материал «Коллост» при лечении ожоговой травмы / Л. И. Будкевич, Г. В. Мирзоян, Р. Б. Габитов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 92-97.
4. Photographic assessment of the appearance of chronic pressure and leg ulcers / P. E. Houghton, C. V. Kincaid, K. E. Campbell [et al.] // Ostomy Wound Manage. – 2000. – Т. 46, № 4. – P. 20-30.

СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА В КОНТЕКСТЕ АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Глуткин С. В., Гуляй И. Э., Феклистов Е. А., Чигирь О. В.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Слаженная работа организма невозможна без точной координации физиологических процессов во времени. Одним из главных механизмов такой координации являются циркадные ритмы – внутренние биологические часы, синхронизированные прежде всего с циклом «день-ночь». Свет выступает основным внешним сигналом, который через структуры головного мозга, включая супрахиазматическое ядро гипоталамуса, регулирует суточные колебания гормональной секреции, температуры тела, сна и бодрствования [1, с. 14].

Однако в реальных условиях влияние внешней среды нередко нарушает эту синхронизацию. К таким факторам относятся хронический стресс, сменная работа, избыточное искусственное освещение, использование электронных устройств в ночное время и др. Это приводит к тому, что различные системы организма начинают адаптироваться с разной скоростью: быстрые реакции (нейронные, гуморальные) происходят за секунды и минуты, тогда как структурные и метаболические изменения могут занимать дни и месяцы [2, с. 825].

В таких условиях организм переходит в состояние аллостаза – динамического равновесия, при котором стабильность поддерживается за счёт изменения параметров внутренней среды. Аллостаз позволяет организму адаптироваться к изменяющимся условиям, но при длительном или чрезмерном воздействии стрессоров формируется аллостатическая нагрузка [3, с. 22]. Если компенсаторные механизмы оказываются недостаточными и рассогласование сохраняется длительное время, это может приводить к развитию патологических состояний. Нарушения циркадных ритмов и аллостатическая нагрузка связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета 2 типа и др. [4, с. 27].

Таким образом, поддержание временной организации физиологических процессов и эффективной адаптации к изменениям окружающей среды является важнейшим условием здоровья.

Цель. Исследования стало выявление общих закономерностей сезонной динамики прооксидантно-антиоксидантного баланса организма в рамках аллостатической регуляции.

Методы исследования. Первая экспериментальная серия выполнена на добровольцах, которые в зависимости от суточной активности были разделены на группы: утренний тип, аритмичный тип, вечерний тип. Материалом исследования являлась слюна добровольцев.

Вторая экспериментальная серия выполнена на крысах-самцах с моделированием различных фотопериодов. Материалом исследования являлась кровь животных (эритроцитарная масса и плазма).

В материалах исследований определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), антиоксидантной защиты (активность каталазы, восстановленный глутатион, церулоплазмин). Забор слюны и крови осуществлялся в условиях различной продолжительности светлой и темной частей суток: в периоды весеннего равноденствия (ПВР), зимнего (ПЗС) и летнего солнцестояния (ПЛС).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования у добровольцев показали, что в период наибольшей продолжительности ночи у лиц утреннего хронотипа наблюдается усиление процессов ПОЛ, сопровождающееся накоплением как первичных, так и вторичных продуктов окисления. Это свидетельствует о значительном напряжении регуляторных механизмов и может рассматриваться как проявление аллостатического напряжения. У лиц

вечернего хронотипа в аналогичных условиях выраженность окислительных процессов была ниже, что указывает на различия в адаптационных механизмах.

В ПВР у большинства обследуемых отмечалась относительная стабилизация показателей, отражающая снижение аллостатического напряжения и формирование более сбалансированного состояния. У лиц утреннего типа в этот период наблюдалось наиболее оптимальное соотношение прооксидантных и антиоксидантных процессов.

В ПЛС у лиц утреннего типа вновь происходила активация липопероксидации, что свидетельствует о повторном вовлечении адаптационных механизмов. У вечернего типа в это время усиливалось накопление конечных продуктов окисления, что может указывать на смещение баланса в сторону прооксидантных процессов.

Внутригрупповой анализ выявил направленный характер изменений: у утреннего типа снижение активности липопероксидации в период равноденствия сменялось её увеличением летом; у аритмичного типа отмечалось постепенное уменьшение выраженности окислительных процессов по мере увеличения светового дня.

Изменения антиоксидантной системы также носили сезонный характер. Повышение активности антиоксидантов в зимний период можно рассматривать как компенсаторную реакцию на усиление окислительных процессов, тогда как в условиях равноденствия отмечалось снижение напряжённости регуляции. Динамика активности каталазы и уровня восстановленного глутатиона указывала на сложный характер взаимодействия компонентов антиоксидантной системы. Изменения суммарного содержания нитратов и нитритов отражали участие системы оксида азота в адаптационных процессах.

Результаты эксперимента на животных подтвердили наличие сезонной вариабельности исследуемых показателей. Установлено, что уровень диеновых конъюгатов достоверно изменяется в зависимости от фотопериода, увеличиваясь в экстремальные периоды – зимой и особенно летом. Это указывает на усиление процессов липопероксидации в условиях максимального отклонения продолжительности светового дня.

Активность каталазы у животных также зависела от сезона: минимальные значения наблюдались в ПЗС, тогда как с увеличением продолжительности светового дня происходило её повышение, что отражает активацию антиоксидантной защиты. Аналогичные изменения выявлены для церулоплазмينا, что свидетельствует о вовлечении различных звеньев антиоксидантной системы в адаптационные реакции.

При этом уровень малонового диальдегида оставался относительно стабильным, что может указывать на эффективность механизмов, ограничивающих накопление конечных продуктов липопероксидации. Содержание нитратов и нитритов демонстрировало тенденцию к изменению, однако без статистически значимых различий.

Сопоставление результатов двух исследований показало, что как у человека, так и у животных наблюдаются сходные закономерности сезонной

динамики прооксидантно-антиоксидантного баланса. В обоих случаях в условиях различной продолжительности светлой и темной частей суток сопровождаются усилением процессов липопероксидации и активацией антиоксидантной защиты, что отражает включение аллостатических механизмов адаптации.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что сезонные изменения являются значимым фактором, влияющим на формирование прооксидантно-антиоксидантного баланса организма как у человека, так и у животных. Выявленные сходные закономерности подтверждают универсальность адаптационных механизмов.

С позиций аллостатической парадигмы установленные изменения можно рассматривать как проявление динамической регуляции, направленной на поддержание функциональной устойчивости организма. Результаты могут быть использованы для дальнейшего изучения механизмов адаптации, а также при разработке подходов к профилактике и коррекции нарушений, связанных с аллостатической нагрузкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пучкова, А. Н. Генетика сна и суточных биологических ритмов человека: современные представления / А. Н. Пучкова // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 35. – С. 14-23.
2. Doan, S. N. Allostatic load: Developmental and conceptual considerations in a multi-system physiological indicator of chronic stress exposure / S. N. Doan // Dev Psychobiol. – 2021. – Vol. 63, № 5. – P. 825-836. – doi: 10.1002/dev.22107.
3. McEwen, B. S. What Is Stress? / B. S. McEwen, I. N. Karatsoreos // Stress Challenges and Immunity in Space: From Mechanisms to Monitoring and Preventive Strategies / editor A. Choukèr. – 2nd ed. – Springer, Cham; 2020. – doi: 10.1007/978-3-030-16996-1_4. – P. 19-42.
4. Хронофизиология и хронопатология сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / О. Ю. Зенина, И. И. Макарова, Ю. П. Игнатова, А. В. Аксенова // Экология человека. – 2017. – № 1. – С. 25-33. – doi: 10.33396/1728-0869-2017-1-25-33.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ МЕТИОНИН-СИНТАЗЫ-РЕДУКТАЗЫ И МЕТИОНИН-СИНТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Давыдчик Э. В.¹, Никонова Л. В.¹, Кринец Ж. М.¹, Бобко Е. Н.¹,
Тихон В. А.¹, Казак И. С.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

Введение. Фолатный цикл представляет собой последовательное превращение фолиевой кислоты в доступную для усвоения организмом форму – 5-метилтетрагидрофолат. С фолатным циклом тесно связан процесс

образования метионина из гомоцистеина, для осуществления которого необходимы ферменты, кодируемые генами метионин-синтаза (MTR) и метионин-синтаза-редуктаза (MTRR), а также метилкобаламин (витамин В₁₂). Фермент метионин-синтазаредуктаза восстанавливает витамин В₁₂ для поддержания активности MTR [1, 2].

Цель. Оценить распределение генотипов и аллелей полиморфизмов A66G гена MTRR, A2756G гена MTR у пациентов с наличием сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов.

Методы исследования. Для решения поставленной цели обследовано 123 пациента, сформировано 2 группы. Пациенты с наличием СД 1 типа составили группу 1 (n=64), пациенты с СД 2 типа – группу 2 (n=59). Пациенты 1 и 2 группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности СД. Набор пациентов осуществлен на базе эндокринологического отделения учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника».

Критериями включения в исследование явились пациенты мужского и женского пола с верифицированным диагнозом СД 1 и 2 типов, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: декомпенсация СД 1 и 2 типов, наличие у пациентов печёночной и почечной недостаточности, заболевания щитовидной железы с нарушением функции.

Определение полиморфизмов A66G гена MTRR, A2756G гена MTR осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Литех», РФ. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь».

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По результатам генетического исследования генотип AA полиморфизма A66G гена MTRR у пациентов 1 группы составил 31,3%, генотип AG – 39%, GG-генотип – 29,7%. При анализе распределения аллелей полиморфизма A66G гена MTRR установлено, что аллель А в группе 1 встречалась у 50,8% пациентов, аллель G – у 49,2%.

В группе 2 пациентов с генотипом AA выявлено 32,2%, с генотипом AG – 39%, с генотипом GG – 28,8%. Аллель А выявлена у 51,7% пациентов, аллель G – у 48,3%.

Гомозиготный генотип AA полиморфизма A2756G гена MTR в группе 1 составил 26,5%, гетерозигота AG выявлена у 37,5% пациентов. Гомозиготный генотип GG обнаружен у 36% пациентов. Аллель А встречалась в 45,3%, аллель G – 54,7%.

У пациентов 2 группы распределение генотипов полиморфизма A2756G гена MTR было следующим: AA-генотип составил 28,8%, гетерозигота AG –

39%, генотип GG – 32,2%. Частотное распределение аллелей составило: А-аллель – 48,3%, аллель G – 51,7%.

Выводы. В результате проведенного исследования изучено распределение генотипов и аллелей полиморфизмов A66G гена MTRR, A2756G гена MTR у пациентов с наличием СД 1 и 2 типов. При выполнении сравнительного анализа достоверных различий по генотипам и аллелям полиморфизмов A66G гена MTRR, A2756G гена MTR между пациентами 1 и 2 группы не получено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль полиморфизмов генов фолатного цикла в формировании аутизма и интеллектуальной недостаточности у детей / Д. А. Емелина, И. В. Макаров, Р. Ф. Гасанов [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – Т. 33, № 3. – С. 95-105.

2. Крылов, М. Ю. Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом / М. Ю. Крылов, Г. И. Гриднева, Ю. В. Муравьев // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 15-19. – doi: 10.14412/1996-70122021-3-15-19.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТ-РЕДУКТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА

Давыдчик Э. В.¹, Казак И. С.², Петрикевич О. Н.², Макей О.²,
Бобко Е. Н.¹, Тихон В. А.¹

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

Введение. Ключевым ферментом фолатного цикла является метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), принимающий участие в превращении фолиевой кислоты в ее активную форму 5-метилтетрагидрофолат. Ген MTHFR расположен на коротком плече первой хромосомы (1p36.22), состоит из 11 экзонов, кодирует белок из 656 аминокислотных остатков. В настоящее время известно несколько десятков мутаций MTHFR. Наиболее изучена точечная мутация С677Т, которая ведет к замене валина на аланин в данном ферменте и снижению его термолабильности на 35% при гетерозиготном генотипе СТ и на 70% – при гомозиготном ТТ варианте. Наличие мутации С677Т приводит к гипергомоцистеинемии и снижению уровня фолиевой кислоты [1, 2].

Цель. Установить распространенность генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена MTHFR у пациентов с наличием сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа.

Методы исследования. Для решения поставленной цели обследовано 87 пациентов, сформировано 2 группы. Группа 1 (n=43) – пациенты с наличием СД 1 типа. Группа 2 (n=44) – пациенты с СД 2 типа. Обследование пациентов выполнено на базе эндокринологического отделения учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника». Пациенты 1 и 2 группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности СД, уровню гликированного гемоглобина.

Определение полиморфизма С677Т гена МТНFR осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени (набор реагентов «Литех», РФ).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов 1 группы частота встречаемости гомозиготного генотипа СС полиморфизма С677Т гена МТНFR составила 23,3%, гетерозигота СТ – 44,2%. Гомозиготный генотип ТТ выявлен у 32,5% пациентов. В группе 1 частота встречаемости аллели С составила 45,3%, аллели Т – 54,7%.

По результатам генотипирования пациентов 2 группы частота встречаемости генотипа СС полиморфизма С677Т гена МТНFR составила 25%, генотипа СТ – 47,7%, гомозиготного генотипа ТТ – 27,3%. Аллель С составила 48,9%, Т-аллель – 51,1%.

Выводы. В результате исследования изучена частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR у пациентов с наличием СД 1 и 2 типа. При выполнении сравнительного анализа не получено достоверных различий по частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR между пациентами 1 и 2 группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тадтаева, З. Г. Полиморфизм гена фолатного обмена метилентетрагидрофолат-редуктазы (МТНFR) и гипергомоцистеинемия при мигрени / З. Г. Тадтаева, Е. Е. Яковлева, А. В. Амелин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65, № 4. – С. 109-115. – doi: 10.25557/0031-2991.2021.04.109-115.
2. Пизова, Н. В. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт / Н. В. Пизова, Н. А. Пизов // Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 12-17. – doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-12-17.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ВОДОРОД КАК ФАКТОР СОХРАНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Данилова Д. А., Дерюгина А. В.

*Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского
Нижний Новгород, Россия*

Введение. В соответствии с данными ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания более 20 лет лидируют по смертности в мире [1]. Наиболее распространённый и прогностически неблагоприятный синдром, встречающийся в этой группе – хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Данный синдром характеризуется нарушением сократительной функции миокарда с последующим снижением тканевой перфузии [2].

Нарушение периферического кровотока ведёт к клеточной дисфункции, включая митохондриальную недостаточность и подавление энергетического метаболизма, причём баланс окислительно-восстановительных процессов в клетках во многом определяется содержанием НАДН и ФАД [3]. В результате метаболические расстройства, прежде всего в миокарде и нервной ткани как наиболее энергозависимых органах, инициируют их морфологические изменения и функциональную декомпенсацию [4].

Актуальной научной задачей остаётся поиск эффективного и безопасного терапевтического подхода, воздействующего на молекулярные механизмы ХСН, лишённого дополнительных осложнений, улучшающего качество жизни пациентов и характеризующегося экономической приемлемостью.

Медицинские газы применяют в терапии благодаря их способности проникать через клеточные мембраны, быстро распределяться в тканях и эффективно модулировать биохимические процессы [5]. Молекулярный водород (H_2) имеет наименьшую молекулярную массу, не полярен и имеет низкую реакционную активность с другими газами, что позволяют ему легко диффундировать через любые биологические барьеры и определяет возможность сочетания с другими терапевтическими средствами. Широко описано селективная антиоксидантная, восстанавливает агрессивные радикалы (OH^- и $ONOO^-$), но не реагирует с АФК, участвующими в нормальных физиологических процессах; противовоспалительная, ингибирует синтез основных провоспалительных цитокинов ($IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-8$, $ФНО-\alpha$); антиапоптотическая, в качестве сигнальной молекулы регулирует генную экспрессию ($Nrf2$, $miRNA-200$, синтазы NO и др.) активность [6, 7]. Однако несмотря на высокий потенциал H_2 его роль в регуляции клеточного метаболизма при развитии ХСН пока остаётся недостаточно исследованной. Тесная патогенетическая взаимосвязь между сократительной функцией

миокарда и состоянием микроциркуляции определяет высокую значимость изучения влияния H_2 на поддержание перфузии тканей.

Цель. Оценка амплитудно-частотных характеристик микроциркуляции, окислительного метаболизма и тканевой перфузии при моделировании ХСН и действии H_2 .

Методы исследования. Исследование проводилось в условиях катехоламинового моделирования ХСН на белых крысах самцах сток Вистар ($n= 200$). Моделирование ХСН производилось введением высоких доз 1% адреналина (0,3 мг/кг массы тела) 3-кратно с интервалом в 48 часов [8]. Затем крысы были рандомизированно разделены на 3 группы: животные первой группы получали ингаляции с 2% содержанием H_2 по 40 мин/сут в течение 5 суток после последней инъекции, вторая группа получала однократную 40-минутную ингаляцию 2% H_2 на следующие сутки после последней инъекции, животные третьей группы в течение 5 суток на 40 минут помещались в бокс, вентилируемый атмосферным воздухом (группа контроля). Оценку состояния микроциркуляции осуществляли путем регистрации и последующего анализа базовых показателей перфузии тканей (Мпм, σ (СКО) и Kv), а также диапазона осцилляций периферических (Аэ, Ам, Ан) и центральных (Ад, Ас) регуляторных факторов методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) «ЛАЗМА – СТ» (Москва, РФ). Тканевой метаболизм оценивали, определяя уровни концентрации НАДН и ФАД методом лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) «ЛАЗМА – Д» (Москва, РФ), а также рассчитывая показатель окислительного метаболизма (ПОМ). Исследование проводилось до введения адреналина, а также на 1,3,7 и 14 сутки после последней инъекции. Уровень физиологической нормы определяли у интактных животных.

Результаты и их обсуждение. Оценка микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) группы контроля показала снижение всех базовых показателей перфузии на всех этапах, что свидетельствует о прогрессирующем обеднении тканевого кровотока. В группах, получающих H_2 Мпм на первых этапах исследования сохранялся на уровне интактных, однако только повторные ингаляции позволили сохранить высокий уровень перфузии до 14 суток. Показатели сосудистой модуляции группы с многократными ингаляциями на 14 сутки находились в пределах нормы, и превышали показатели контрольной группы на 41% СКО и 43% Kv, а в группе с однократной ингаляцией H_2 регистрировалось их снижение, однако, они превышали аналогичные показатели контрольной группы.

Амплитудно-частотные характеристики (АЧХ) перфузии отражают активность различных звеньев МЦР в регуляции кровотока. Анализ АЧХ выявил подавление периферических ритмических компонентов ЛДФ – сигнала и увеличение амплитуд сердечного генеза, отражая дисбаланс механизмов активной и пассивной регуляции кровотока.

В группе с повторными ингаляциями H_2 регистрировалось увеличение активных (Аэ, Ан, Ам), и сохранение пассивных механизмов регуляции на уровне интактных значений. Однократное применение H_2 также

способствовало росту амплитуды местных регуляторных факторов, однако к 14 суткам наблюдалось их снижение и фиксировалась статистически значимая разница с показателями группы с многократным применением H₂ (Аэ – на 38,7%, Ан – на 26,4%, Ам – на 34,8%), кроме того, результаты были ниже аналогичных показателей интактной группы на всех этапах исследования.

Диагностика внутриклеточного метаболизма выявила последовательный рост количества коферментов, НАДН на 57% и ФАД на 62% выше интактных показателей, и снижение ПОМ на 47% от физиологической нормы к 14 суткам. Ингаляции H₂ сопровождались усилением клеточного дыхания. В группах с применением H₂, значения ФАД и НАДН максимально снижались, а ПОМ увеличивался к 3 суткам, свидетельствуя об усилении энергетического и окислительного метаболизма, однако затем в группе, получающей H₂ повторно наблюдался благоприятный вариант течения процесса и к 14 суткам значения НАДН и ФАД были ниже, а ПОМ выше контрольных показателей, тогда как в группе с однократным применением H₂ наблюдалась тенденция к накоплению коферментов и снижению показателя окислительного метаболизма.

Выводы. Таким образом, восстановление адекватной потребностям тканевой микроциркуляции при повторном действии ингаляций молекулярного водорода способствует сохранению поддержанию энергетического метаболизма на адекватном тканевым потребностям уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов, С. А. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / С. А. Бойцов, М. Г. Бубнова, Ю. А. Васюк // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 29, Вып. 11. – С. 251-349.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 251-349. – doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
3. Шляхто, Е. В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику / Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 1. – С. 7-8. – doi: 10.15829/1560-4071-2023-5351.
4. Georgakoudi, I. Label-Free Optical Metabolic Imaging in Cells and Tissues / I. Georgakoudi, K. P. Quinn // Annu Rev Biomed Eng. – 2023. – Vol. 25. – P. 413-443. – doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044730.
5. High levels of FAD autofluorescence indicate pathology preceding cell death. / E. O. Bryanskaya, A. Y. Vinokurov, A. I. Dolgikh [et al.] // Biochim Biophys Acta Gen Subj. – 2024. – Vol. 1868, № 1. – Art. 130520. – doi: 10.1016/j.bbagen.2023.130520.
6. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals / I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi [et al.] // Nat Med. – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 688-94. – doi: 10.1038/nm1577.
7. Constitutive hydrogen inhalation prevents vascular remodeling via reduction of oxidative stress / T. Kiyoi, S. Liu, E. Takemasa [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 4. – Art. e0227582. – doi: 10.1371/journal.pone.0227582.
8. Hydrogen, a Novel Therapeutic Molecule, Regulates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis / Y. Tian, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // Front Physiol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 789507. – doi: 10.3389/fphys.2021.789507.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОКСИДОМ АЗОТА И ВОДОРОДОМ КАК СТРАТЕГИЯ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Дерюгина А. В.¹, Пичугин В. В.^{2,3}, Богуш А. В.³, Полозова А. В.¹,
Таранов Е. В.³, Жиляев С. А.^{2,3}, Пахомов И. А.³

¹Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского

²Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

³Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева Нижний Новгород, Россия

Введение. Кардиохирургические операции с искусственным кровообращением (ИК) сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений [1], ключевым механизмом которых является гипоперфузия органов на фоне системной воспалительной реакции и окислительного стресса [2]. Актуальным направлением является разработка новых технологий органопротекции с использованием медицинских газов. Оксид азота (NO) обладает вазодилатирующими свойствами [3], а молекулярный водород (H₂) является уникальным селективным антиоксидантом [4]. Однако эффективность и механизмы их комбинированного применения остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценка синергического протективного эффекта сочетанной подачи NO и H₂ при кардиохирургических операциях с ИК.

Методы исследования. В представленном рандомизированном исследовании, включившем 123 пациента, оценивался протективный эффект изолированной и комбинированной подачи оксида азота (NO, 40 ppm) и водорода (H₂, 2 об%) непосредственно в экстракорпоральный контур. Пациенты были разделены на четыре группы: контрольная, группа с изолированным применением NO, группа с изолированным применением H₂ и группа с комбинированным применением NO+H₂. Всем пациентам проводилась интраоперационное транспищеводное эхокардиографическое исследование, при помощи ультразвуковой системы PHILIPS CX50 с датчиком X7-2t. У пациентов оценивали динамику высокочувствительного тропонина I на анализаторе PATHFAST, проводили регистрацию биохимических показателей с помощью модульного анализатора «COBAS B121», интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови оценивали на спектрофотометре СФ-2000, агрегацию эритроцитов и содержание циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК) определяли методом оптической микроскопии. Также у пациентов оценивали клинические исходы.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования продемонстрировали, что комбинация NO и N₂ обеспечивала выраженный синергический полиорганный протективный эффект, который превосходил действие каждого из газов по отдельности. При оценке сократительной функции миокарда было установлено, что в контрольной группе фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) снижалась на 14% от исходных значений, тогда как при моновоздействии NO или N₂ показатель сохранялся на исходном уровне, а при сочетанном действии газов статистически значимо увеличивался ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об улучшении сократительной способности миокарда.

Анализ повреждения сердечной мышцы по уровню высокочувствительного тропонина I показал, что в ходе операции этот маркер значительно возрастал во всех группах, однако степень его роста была минимальной в группе с комбинированным применением NO и N₂. Через 12 часов после операции максимальное увеличение тропонина I регистрировалось в контрольной группе, а минимальное в группе NO+N₂. Выявленная динамика сохранялась и на последующих сроках наблюдения. Оценка ферментативной активности продемонстрировала различия в исследуемых группах: активность АСТ в контрольной группе возросла в 3,5 раза, в группах с изолированным NO или N₂ – в 2,7 раза, а при сочетанном введении газов – только в 2 раза. Активность АЛТ в контроле повысилась в 2 раза, при моновоздействии газов – в 1,5 раза, а при комбинации NO+N₂ не изменилась от исходных значений. Содержание билирубина увеличивалось в контроле и при моновоздействии, но сохранялось на исходном уровне при сочетанном использовании газов. Креатинин в контрольной группе вырос на 20%, тогда как в остальных группах значимо не изменялся. Эти данные убедительно демонстрируют, что сочетанное действие NO и N₂ обеспечивает мультиорганный протективный эффект, защищая печень и почки от ишемически-реперфузионного повреждения.

Клинические исходы также подтвердили эффективность разрабатываемой технологии. Среднее время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при комбинированном применении NO+N₂ сократилось практически в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Острая сердечная недостаточность и полиорганный недостаток регистрировались только в контрольной группе, тогда как дыхательная недостаточность в группе с изолированным N₂ встречалась в 3 раза реже, чем в контроле. Общее время госпитализации во всех исследуемых группах с применением медицинских газов было достоверно меньше, чем в контрольной группе.

В качестве возможных механизмов реализации выявленных эффектов были проведены исследования динамики окислительного стресса и функционального состояния эндотелиоцитов. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и оснований Шиффа (ОШ). В контрольной группе на протяжении всего ИК регистрировалось значимое повышение всех

этих продуктов, напротив, при использовании H_2 , NO и особенно их комбинации уровень продуктов ПОЛ был значимо ниже значений контрольной группы. Наибольшее снижение ДК, ТК и ОШ наблюдалось при сочетанном действии газов к окончанию операции. Это доказывает, что слабое антиоксидантное действие NO дополняется выраженным антиоксидантным эффектом H_2 , и именно синергия этих газов обеспечивает максимальное ограничение окислительного стресса.

Ограничение ПОЛ, в свою очередь, позволяло восстановить функциональные свойства эритроцитов и эндотелиоцитов. Было показано, что агрегация эритроцитов значительно снижалась при использовании медицинских газов, тогда как в контрольной группе этот показатель увеличивался. Содержание циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК) снижалась во всех группах, но наиболее значительно при сочетанном использовании газов.

Выводы. Сочетанное применение оксида азота и молекулярного водорода в контуре искусственного кровообращения обеспечивает комплексную полиорганную защиту за счет взаимодополняющих механизмов: NO реализует вазодилатацию и улучшает микроциркуляцию, а H_2 обеспечивает мощное антиоксидантное действие, ограничивая перекисное окисление липидов. В итоге это приводит к улучшению сократительной функции миокарда, снижению повреждения сердца, печени и почек, уменьшению времени ИВЛ, предотвращая тяжелые послеоперационные осложнения и сокращая сроки госпитализации. Полученные результаты убедительно демонстрируют, что комбинированная газовая терапия является перспективной стратегией органопротекции при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК.

Работа выполнена при поддержке РНФ в рамках научного проекта № 25-15-20083.

ЛИТЕРАТУРА

5. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), tumor necrosis factor alpha protein (TNF- α), heme oxygenase-1 (HO-1) gene expressions during cardiopulmonary bypass / Y. Ayıkgöz, M. Salih Aydın, N. Kankılıç, E. Temiz // Gene. – 2021. – Vol. 790. – Art. 145690. – doi: 10.1016/j.gene.2021.145690.
6. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. / M. Zakkar, G. Guida, M. S. Suleiman, G. D. Angelini. // Oxid Med Cell Longev. – 2015. – Vol. 2015. – Art. 189863. – doi: 10.1155/2015/189863.
7. Sulfhydryl-dependent dimerization and cGMP-mediated vasodilatation / D. Dou, X. Zheng, L. Ying [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 1-5. – doi: 10.1097/FJC.0b013e3182813865.
8. Bedard, K. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. / K. Bedard, K. H. Krause // Physiol Rev. – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 245-313. – doi: 10.1152/physrev.00044.2005.

ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН – ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Джафарова А. М., Халилов Р. А.,
Абдуллаев В. Р., Лукманова М. Р.

*Дагестанский государственный университет
Махачкала, Россия*

Введение. Гипотермия – состояние, при котором температура тела гомойотермного организма опускается ниже 35°C. У человека она может развиваться в результате воздействия экстремальных климатических факторов, быть следствием стихийных бедствий или профессиональной деятельности в условиях низких температур. Патогенез гипотермии включает вазоконстрикцию, централизацию кровотока, нарушение микроциркуляции и тканевую гипоксию, что приводит к избыточной генерации активных форм кислорода (АФК) и развитию оксидативного стресса [1, 2].

Особую значимость в этих процессах приобретает митохондриальная дисфункция: снижение эффективности окислительного фосфорилирования, увеличение протонной утечки, потеря мембранного потенциала и активация апоптоза. В поиске средств, способных защитить митохондрии от холодового повреждения, особого внимания заслуживают природные полифенолы, в частности, дигидрокверцетин (ДГК, таксифолин) – флавоноид, обладающий мощными антиоксидантными, противовоспалительными и мембранопротекторными свойствами [3].

Цель. Исследование эффектов ДГК на респираторные характеристики, кальций-аккумулирующую способность и антиоксидантный статус митохондрий печени крыс при умеренной (30°C) гипотермии.

Методы исследования. Исследования выполнены на белых крысах-самцах Wistar. Животных разделяли на четыре группы: 1 – интактный контроль; 2 – курсовое (5 дней) пероральное введение ДГК в дозе 100 мг/кг; 3 – умеренная (30°C) пролонгированная 1 час гипотермия; 4 – гипотермия на фоне предварительного 5-дневного введения ДГК. Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования. Респираторные параметры изолированных митохондрий регистрировали полярографически с помощью электрода Кларка в среде, содержащей субстрат комплекса II – сукцинат и ингибитор комплекса I – ротенон. Определяли скорости дыхания при различных метаболических состояниях (МС) митохондрий, дыхательные контроли, коэффициент окислительного фосфорилирования (P/O) и чувствительность к разобщителю – 2,4 ДНФ. Содержание маркеров оксидативного стресса (диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ШО), карбонильных и тиоловых групп белков) и антиоксидантной системы митохондрий (восстановленный глутатиона (GSH) и

витамин Е) оценивали с помощью спектрофотометрических методов. Статистическую обработку проводили с использованием непараметрических тестов и критериев (Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни) с помощью пакета программ SPSS.

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что умеренная гипотермия вызывает значительную интенсификацию дыхания митохондрий: в МС III (АДФ-стимулируемое дыхание) – на 36,8%, а МС IV (дыхание после истощения АДФ) – на 65,2% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Предварительное введение ДГК гипотермированным животным достоверно снижало эти показатели, особенно скорость нефосфорилирующего дыхания. Гипотермия на 17,8% ($p < 0,05$) снижает дыхательный контроль по Ларди (отражающий способность митохондрий реагировать на добавку АДФ) и на 19,5% дыхательный контроль по Чансу (отражающий интактность митохондрий и сопряженность процессов окисления и фосфорилирования). Предварительное введение ДГК повышает значения данных респираторных характеристик и нормализует дыхательный контроль по Чансу. Гипотермия значительно (на 35,7%) снижает чувствительность митохондрий к 2,4 ДНФ, в то время как предварительное введение ДГК достоверно повышает данные показатели (на 27,8%). При низких температурах тела крыс обнаружено существенное (на 21,1%) снижение коэффициента Р/О и кальций-аккумулирующей способности митохондрий. Введение ДГК увеличивает значения данных параметров, однако полной их нормализации не наблюдается. У интактных животных ДГК не оказывает статистически значимых эффектов на респираторные параметры митохондрий.

Гипотермия способствует накоплению продуктов ПОЛ: уровень ДК повышался на 31,9%, МДА – на 41,5%, ШО – на 44% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При этом содержание карбонильных групп в белках повышается на 37%, а тиоловых групп снижается на 48,4%. В то же время происходит существенное истощение компонентов антиоксидантной системы, о чем свидетельствует существенное падение уровня GSH и витамина Е. Предварительный курс ДГК у гипотермированных животных снижает концентрацию ДК на 22,2%, МДА – на 24,5%, ШО – на 41,5%, карбонильных групп – на 23,3% ($p < 0,05$). При этом содержание тиоловых групп, глутатиона и витамина Е существенно растет. У интактных крыс ДГК также проявляет антиоксидантные свойства, уменьшая уровни всех исследованных маркеров на 40-55% относительно контроля. В экспериментах *in vitro* ДГК дозозависимо подавлял образование карбонильных групп в митохондриальных белках, инкубированных в среде Фентона; концентрация ДГК, снижающая уровни белковых карбониллов (IC_{50}) составила 0,160 мг/мл. Между показателями оксидативного стресса и респираторными параметрами митохондрий обнаружены достоверные корреляционные связи.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что снижение температуры тела гомойтермного животного до 30°C способствует истощению антиоксидантного пула митохондрий и развитию оксидативного стресса.

Образующиеся при этом АФК могут вызвать оксидативные повреждения митохондриальных пор (МРТР) и компонентов дыхательной цепи митохондрий, что приводит к нарушению респираторных функций, снижению и снижению эффективности окислительного фосфорилирования. Предварительный курс ДГК эффективно предотвращает развитие митохондриальной дисфункции у гипотермированных животных, что выражается в нормализации респираторных характеристик митохондрий и снижении содержания в них маркеров оксидативного стресса. Обнаруженные протекторные эффекты ДГК, скорее всего, связаны с его выраженными антиоксидантными свойствами.

Выводы. Курсовое введение ДГК защищает митохондрии печени крыс от респираторной дисфункции при гипотермии, предотвращая развитие дисбаланса в системе прооксиданты-антиоксиданты и оксидативные повреждения митохондриальных структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Respiratory Characteristics of Rat Liver Mitochondria Depend on the Duration of Moderate Hypothermia / R. A. Khalilov, S. I. Khizrieva, A. M. Dzhafarova, V. R. Abdullaev // Bull Exp Biol Med. – 2020. – Vol. 169, № 1. – P. 29-34. – doi: 10.1007/s10517-020-04817-6.
2. Calcium-Accumulating Ability of Rat Liver Mitochondria in Hypothermia of Various Duration / S. I. Khizrieva, R. A. Khalilov, A. M. Dzhafarova [et al.] / J Evol Biochem Phys. – 2023. – Vol. 59. – P. 1077-1085. – doi: 10.1134/S0022093023040063.
3. Pharmacological basis and new insights of taxifolin: A comprehensive review / A. Das, R. Baidya, T. Chakraborty [et al.] // Biomed Pharmacother. – 2021. – Vol. 142. – Art. 112004. – doi: 10.1016/j.biopha.2021.112004.

НЕИНВАЗИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ В ПРАКТИКЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Дорохин К. М.¹, Шишко Т. Н.², Орехов С. Д.¹, Кругликова Е. Р.¹

¹*Гродненский государственный медицинский университет*

²*Гродненская университетская клиника*

Гродно, Беларусь

Введение. Цереброваскулярные заболевания занимают второе место среди всех случаев смерти, а также являются главной причиной инвалидизации взрослого населения. Каждый год в мире регистрируется более 6 миллионов инсультов, половина из которых заканчивается летальным исходом. Среди выживших 90% нуждаются в длительной реабилитации, причем 70-80% так и остаются инвалидами [1]. Своевременная хирургическая реваскуляризация брахиоцефальных артерий доказала эффективность в снижении риска возникновения нарушения мозгового кровообращения. В проведенных

многоцентровых рандомизированных исследованиях the 2nd European Carotid Surgery Trial (ECST-2) и Management and Treatment of Carotid Stenosis показано значительное снижение летальности и возникновения инсульта в течение 2 лет после каротидной эндартерэктомии по сравнению с пациентами, лечившимися консервативно [1, 2].

Однако, одним из этапов каротидной эндартерэктомии является прекращение кровотока в сонной артерии. Крайне важно контролировать кислородное состояние ткани головного мозга (rSO_2) пациента в этот период и не допустить ишемического инсульта.

Цель. Изучить состояние церебральной оксигенации (rSO_2) у пациентов на пораженной и контралатеральной стороне в различные периоды эндартерэктомии.

Методы исследования. Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное когортное исследование. Критерием включения служил факт проведенной операции – каротидной эндартерэктомии. Показаниями к оперативному вмешательству явились: сужение просвета сосуда на 70% и более процентов, без клинических симптомов; стеноз сонных артерии на 50% и более с клиническими проявлениями; транзиторные ишемические атаки. Критерием исключения послужил факт отсутствия в медицинской документации данных об интраоперационном статусе церебральной оксигенации пациентов.

Проведен ретроспективный анализ 90 протоколов анестезий пациентов сосудистого отделения Гродненской университетской клиники, которым в 2024-2025 годах выполнена каротидная эндартерэктомия по поводу атеросклеротического поражения сонных артерий. Возраст обследованных от 52 до 76 лет и в среднем составил $65,10 \pm 1,2$ года. Среди них было 70 пациентов мужского пола (77,77%) и 20 женщин (22,23%). В ходе операции проводился мониторинг церебральной оксиметрии (ЦО) при помощи анализатора INVOS-4100 («Somanetics», США). Для проведения мониторинга церебральной оксигенации у пациентов на коже лба размещали источник инфракрасного света. Непрерывно определяли rSO_2 лобно-височной области на ипсилатеральной стороне – стороне операции (ЦО_i). У 24 оперированных (26,66%) одновременно измерялся этот показатель на контралатеральной стороне (ЦО_k). Для анализа использовали показатели ЦО в наиболее значимые этапы операции. ЦО₁ – до разреза кожи, ЦО₂ – после пережатия стенозированной артерии, ЦО₃ – спустя 1-2 минуты после возобновления кровотока в причинной артерии и в конце операции (ЦО₄). Выкопированные из медицинской документации данные подвергнуты статистической обработке с использованием программы Statistica 10.0. Результаты представлены Me – медиана, 25 и 75 квартиль. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Периоперационных критических событий: инфаркт, инсульт, интраоперационная смерть, как и летальности до 30 дней, у обследованных не было. Степень насыщения гемоглобина кислородом в сосудистом русле коры головного мозга до начала операции на пораженной

стороне у всех пациентов была в нормальных пределах (ЦОi1- Ме 72,5 [64,5; 76]) и после пережатия сонной артерии достоверно не изменялась (ЦОi2 – Ме 71,5 [61,5; 80,5]; $p=0,86$). При возобновлении кровотока наблюдалось повышение регионарной сатурации, но оно не достигало уровня значимости (ЦОi3 – Ме 73,5 [63,5; 81]; $p=0,059$). В конце операции изменения кислородного статуса по отношению к исходному уровню также не наблюдалось (ЦОi4 – Ме 74 [69,5; 82,5]; $p=0,123$). Таким образом, признаков нарушения перфузии зафиксировано не было. Исходный оксидативный статус коры головного мозга на пораженной стороне в ходе и непосредственно после эндартерэктомии не менялся, что свидетельствует об отсутствии нарушения перфузии головного мозга.

Сравнение ЦО пораженной и контралатеральной сторон выявил, что перед операцией они достоверно не различались (ЦОi1 – Ме 69,5 [62; 72] и ЦОk1 – Ме 72 [68; 75]; $p=0,21$). После прекращения кровообращения по причинной артерии разница rSO_2 между двумя сторонами становилась высоко достоверной (ЦОi2 – Ме 65 [57; 71] и ЦОk2 – Ме 73,5 [71; 75]; $p=0,002$) и сохранялась таковой после восстановления кровотока (ЦОi3 – Ме 66,5 [59; 73] и ЦОk3 – Ме 74 [69; 77]; $p=0,004$). В конце операции различие в регионарной оксигенации двух сторон теряло достоверность (ЦОi4 – Ме 71,5 [65; 74] и ЦОk4 – Ме 74 [70; 78]; $p=0,121$). Из вышесказанного видно, что достоверная разница ЦО контралатеральных сторон выявляется на этапах прекращения-возобновления кровообращения в пораженной артерии.

Анализ динамики rSO_2 на здоровой стороне показывает, что временное пережатие пораженной сонной артерии приводит к достоверному увеличению ЦО (ЦОk1 – Ме 72 [68; 75] и ЦОk2 – Ме 73,5 [71; 75]; $p=0,027$). После восстановления кровотока сохраняется достоверная разница между показателями регионарной сатурации (ЦОk1 – Ме 71,5 [68; 75] и ЦОk3 – Ме 74 [69; 77]; $p=0,024$). В момент окончания операции разница в оксидативном статусе становится недостоверной (ЦОk1 – Ме 71,5 [68; 75] и ЦОk4 – Ме 74 [70; 78]; $p=0,08$).

Выводы.

1. Интраоперационный мониторинг церебральной оксиметрии при выполнении эндартерэктомии надежно фиксирует в режиме реального времени насыщение кислородом ткани головного мозга.
2. Стабильный показатель церебральной оксигенации на ипсилатеральной стороне поражения в ходе эндартерэктомии не меняется, что свидетельствует об адекватности коллатерального кровотока и отсутствии нарушения перфузии.
3. Достоверные различия rSO_2 контралатеральных сторон на этапах прекращения-возобновления кровообращения в пораженной артерии демонстрируют активизацию компенсаторных антигипоксических механизмов, что подтверждается динамикой регионарной сатурации на здоровой стороне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мультиморбидность, факторы риска смерти и ее причины у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным длительного постгоспитального наблюдения / М. М. Лукьянов, Т. А. Гомова, Р. Н. Шепель [и др.] // Профилактическая медицина. – 2025. – Т. 28, № 11. – С. 36-44. – doi: 10.17116/profmed20252811136.
2. The 2nd European Carotid Surgery Trial (ECST-2): rationale and protocol for a randomised clinical trial comparing immediate revascularisation versus optimised medical therapy alone in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis at low to intermediate risk of stroke / S. F. Cheng, T. J. van Velzen, J. Gregson [et al.] // Trials. – 2022. – Vol. 23, № 1. – Art. 606. – doi: 10.1186/s13063-022-06429-z.
3. Management and Treatment of Carotid Stenosis: Overview of Therapeutic Possibilities and Comparison Between Interventional Radiology, Surgery and Hybrid Procedure / L. Aliotta, L. M. Gavazzi, P. Malfa [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2025. – Vol. 15, № 13. – Art. 1679. – doi: 10.3390/diagnostics15131679.
4. Cerebral oximetry monitoring by means of INVOS-4100 as a predictor of ischemic events during carotid endarterectomy / M. F. Russo, P. Gentile, M. Fenga [et al.] // Front Surg. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1170019. – doi: 10.3389/fsurg.2023.1170019.

МЕЛАТОНИН: ЗАЩИТА МОЗГА ОТ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Дубровская М. Д., Исмаилова Ж. Г.

*Дагестанский государственный университет
Махачкала, Россия*

Введение. В последние десятилетия все большее внимание привлекают искусственные гипотермические состояния. Нейропротекторный эффект гипотермии описан при многих неврологических заболеваниях, повышении внутричерепного давления, повреждении спинного мозга, печеночной энцефалопатии и неонатальной энцефалопатии [1]. Однако для гомойотермного организма гипотермия – экстремальное состояние, сопровождающееся интенсификацией свободнорадикальных процессов и образованием активных форм кислорода (АФК). Особенно чувствителен к оксидативному стрессу головной мозг, поскольку он является одним из наиболее энергопотребляющих органов, характеризуется высоким уровнем кислородного метаболизма и содержанием ненасыщенных жирных кислот – субстратов для окисления реакционноспособными радикалами кислорода. Усилить систему антиоксидантной защиты организма в борьбе со свободными радикалами и снизить риски окислительных повреждений можно путем использования природных антиоксидантов, например, мелатонина – «гормона сна», обладающего особыми антиоксидантными свойствами. Мелатонин амфифильный, что облегчает его прохождение через физиологические барьеры и защиту от локально образующихся радикалов кислорода и азота.

Цель. Исследовать влияние введения мелатонина на свободнорадикальные процессы в мозге крыс при умеренной гипотермии.

Методы исследования. Исследование выполнено на белых беспородных крысах массой 200-250 г. Умеренную гипотермию вызывали, снижая температуру тела животных до 30°C за 30 минут. Мелатонин в дозе 10 мг/кг массы тела вводили в течение 5 дней. После декапитации из коры головного мозга крыс готовили 10% гомогенат, которые использовали в эксперименте. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА). Степень окислительной модификации белковых молекул определяли по уровню карбонильных и тиоловых групп в белках гомогената. Антиоксидантную защиту оценивали по содержанию восстановленного глутатиона и по активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенате. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ «Excel» и «Statistica».

Результаты и их обсуждение. Введение интактным животным мелатонина приводит к снижению уровня МДА на 38%. При умеренной гипотермии содержание МДА в мозге крыс увеличилось в 2 раза по сравнению с уровнем у контрольных животных. Введение мелатонина перед охлаждением животных оказало значительный эффект на уровень МДА – он уменьшился в два раза относительно уровня при умеренной гипотермии и практически достиг контроля. Введение мелатонина способствовало снижению содержания карбонильных групп в белках на 29% по сравнению с контролем. При умеренной гипотермии обнаружено практически двукратное увеличение содержания карбонильных групп в белковых молекулах мозга крыс. Умеренная гипотермия на фоне предварительного введения мелатонина сопровождается снижением уровня карбонильных групп в белках мозга крыс в 1,9 раза относительно гипотермии и достигает контроля. Содержание сульфгидрильных групп в белках мозга крыс при введении мелатонина увеличивается на 28%. При снижении температуры тела экспериментальных животных до 30°C содержание SH-групп в белках мозга крыс снижается на 17% относительно уровня контрольных животных. Предварительное введение мелатонина приводит к росту содержания SH-групп в белках на 60% относительно уровня при гипотермии, при этом оно оказывается выше контроля на 32%.

Центральная роль в реакциях регенерации сульфгидрильных групп, скорее всего, принадлежит системе глутатиона. Содержание восстановленного глутатиона при введении мелатонина интактным животным повышается на 19% по сравнению с уровнем у контроля. При умеренной гипотермии данный показатель снижается на 13% относительно интактной группы. Предварительное введение мелатонина экспериментальным животным приводит к увеличению содержания восстановленного глутатиона в мозге крыс на 21% относительно уровня при гипотермии и на 13% относительно контроля. Активность СОД в гомогенате из коры больших полушарий головного мозга незначительно снижается при введении мелатонина интактным животным. При умеренной гипотермии активность СОД в мозге крыс увеличивается на

11% по сравнению с контрольным уровнем. Предварительное введение мелатонина перед гипотермией приводит к снижению активности СОД на 12% по сравнению с уровнем при гипотермии, достигая при этом уровня контроля. Активность каталазы в мозге контрольных крыс при введении мелатонина снижается на 16%. При гипотермии активность данного фермента увеличивается на 23,5% по сравнению с контрольными значениями. При введении мелатонина перед охлаждением животных активность каталазы в мозгу крыс снижается на 36% относительно уровня при гипотермии, при этом остается ниже контроля на 21%.

Корреляционный анализ показал, что между уровнями МДА и карбонильными группами в белках гомогената мозга крыс имеется положительная связь ($r=0,998$, $p<0,05$), что, возможно, свидетельствует о том, что процессы окислительной модификации белков в мозге при исследованных состояниях опосредуются взаимодействием аминокислотных остатков с МДА. Тесная корреляционная связь ($r=-0,958$, $p<0,05$) между содержанием восстановленного глутатиона и активностью СОД позволяет предположить, что при снижении редокс-статуса клетки происходит окисление тиоловых групп СОД, что способствует повышению ее активности.

Согласно нашим данным, мелатонин существенно снизил выраженность окислительных повреждений белков и липидов в мозге. Об этом свидетельствует снижение уровней МДА, карбонильных групп в белках мозга, и, напротив, повышение уровня восстановленных тиоловых групп. Существенное повышение уровня глутатиона в мозге крыс, получивших в составе корма мелатонин, может указывать на высокую антиоксидантную емкость мозга, позволяющую поддерживать нормальный баланс в системе прооксиданты – антиоксиданты даже в условиях низкотемпературного стресса. В то же время снижение активности СОД и каталазы, обнаруженное нами в мозге крыс, у которых снижение температуры тела происходило после курса мелатонина, указывает на то, что редокс-состояние данных ферментов не претерпевает изменений, что возможно только в случае низких уровней активных форм кислорода.

Эндогенный мелатонин может предотвращать окислительное повреждение мозга, активируя антиоксидантные защитные ферменты, а также непосредственно удаляя свободные радикалы. Более того, мелатонин способен связывать различные металлы, включая Fe (III) [2].

Выводы. Курсовое введение мелатонина в дозе 10 мг/кг значительно снижает выраженность окислительного стресса в мозге гипотермированных крыс. Об этом свидетельствует снижение индикаторов окислительной модификации белков и липидов в мозге крыс, значительное повышение компонентов тиол-дисульфидной системы, снижение активности антиоксидантных ферментов на фоне отсутствия накопления продуктов окисления. Все это в совокупности указывает на то, что мелатонин оказывает прямое воздействие на радикалы кислорода, являясь их поглотителем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karnatovskaia, L. V. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. / L. V. Karnatovskaia, K. E. Wartenberg, W. D. Freeman // Neurohospitalist. – 2014. – Vol 4, № 3. – P. 153-63. – doi: 10.1177/1941874413519802.
2. Hernando, M. The effects of endogenous melatonin on brain tissue oxidative stress induced by photoperiodic alterations and iron overloading in rats / M. Hernando, J. Cogo Pagella, C. Cervino // Melatonin Res. – 2024. – Vol. 7, № 1. – P. 103-119.

**МЕТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ,
ФОРМИРУЮЩИХ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДОВ,
У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ
СЕКВЕСТРИРОВАННОЙ ГРЫЖИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА
В ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА**

Жегздрин Д. В., Курбат М. Н.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Чрезмерное образование активных форм кислорода при недостаточной антиоксидантной защите приводит к окислительному стрессу, что может вызывать повреждение клеток, и тем самым влечет за собой развитие ряда патологических изменений в организме, в том числе и дегенерацию межпозвонкового диска.

Значимый вклад в антиоксидантную систему вносят ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза и др.) и антиоксидантные белки (церулоплазмин, альбумин, ферритин, трансферрин, лактоферрин и др.).

На антиоксидантную активность пептидов влияет их аминокислотный состав. Количество и положение определенных аминокислот, таких как: гидрофобные аминокислоты (лейцин – Leu, валин – Val, аланин – Ala, пролин – Pro, фенилаланин – Phe), ароматические аминокислоты (тирозин – Tyr, триптофан – Trp, фенилаланин – Phe), серосодержащие аминокислоты (метионин – Met), кислые аминокислоты (аспарагиновая кислота – Asp, глутаминовая кислота – Glu) и основные аминокислоты (гистидин – His, аргинин – Arg, лизин – Lys) – формируют антиоксидантную активность пептидов [1].

Цель. Выявить различия в метаболизме аминокислот, формирующих антиоксидантную активность пептидов, у пациентов, оперированных по поводу секвестрированной грыжи межпозвонкового диска в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с развившимся рецидивом грыжи диска и без рецидива грыжи диска (в течение отслеживаемого нами катамнеза).

Методы исследования. В группу исследования включено 70 пациентов, оперированных в нейрохирургическом отделении УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно» (пациенты находились на стационарном лечении с марта по июнь 2025 года). Пациенты были разделены на следующие группы:

Группа I – 44 пациента, перенесшие операцию по удалению секвестрированной грыжи межпозвонкового диска, без развившегося рецидива грыжи диска в течение отслеживаемого нами катамнеза.

Группа II – 26 пациентов, перенесшие ранее операцию по удалению секвестрированной грыжи межпозвонкового диска, с развившимся рецидивом грыжи межпозвонкового диска.

Определение концентраций свободных ароматических и разветвленных аминокислот осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на системе HPLC Agilent 1200. Изучались уровни следующих соединений: гидрофобные аминокислоты (лейцин – Leu, валин – Val, аланин – Ala, пролин – Pro, фенилаланин – Phe), ароматические аминокислоты (тирозин – Tyr, триптофан – Trp, фенилаланин – Phe), серосодержащие аминокислоты (метионин – Met), кислые аминокислоты (аспарагиновая кислота – Asp, глутаминовая кислота – Glu) и основные аминокислоты (гистидин – His, аргинин – Arg, лизин – Lys).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета Statistica 10.0. Применялись методы описательной и непараметрической статистики. Пациенты, включенные в исследование, не имели значимых различий по возрасту, социально-экономическому статусу, сопутствующей патологии ($p > 0,05$).

Результаты и их обсуждение. При анализе полученных данных было выявлено, что концентрация Ala, Pro и Met в сравниваемых группах статистически значимо различается; в то время как концентрации Leu, Val, Phe, Tyr, Trp, Asp, Glu, His, Arg, Lys в сравниваемых группах статистически не различается (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание аминокислот в плазме крови (мкмоль/л)

	Группа I	Группа II
Leu	370,540 (316,031; 425,834)	379,505 (318,167; 444,714)
Val	733,798 (642,637; 838,251)	769,358 (613,668; 873,522)
Ala	976,326 (836,062, 1240,432)	1168,007 (876,074; 1617,060) *
Pro	265,277 (197,422; 316,553)	304,305 (228,142; 373,489) *
Phe	186,861 (160,144; 210,736)	202,788 (170,837; 231,528)
Tyr	169,377 (147,756; 203,296)	185,954 (157,546; 224,828)
Trp	262,036 (208,552; 301,278)	275,620 (236,314; 325,542)
Met	68,998 (55,275; 80,018)	78,958 (61,613; 97,495) *
Asp	30,002 (24,481; 35,032)	29,804 (25,065; 36,520)
Glu	522,482 (428,387; 585,958)	533,713 (429,511; 606,168)
His	220,690 (196,369; 256,421)	235,308 (204,205; 276,533)

Продолжение таблицы 1

Arg	208,127 (173,340; 262,004)	239,209 (176,289; 275,462)
Lys	530,139 (358,206; 625,988)	520,106 (441,025; 626,022)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой I по критерию Манна-Уитни

Выводы. Таким образом, концентрация аланина, пролина и метионина в группе пациентов, перенесших ранее микродискэктомию, с развившимся рецидивом грыжи межпозвонкового диска, достоверно выше, чем в группе пациентов после микродискэктомии без развившегося рецидива грыжи диска (в течение отслеживаемого нами катамнеза).

ЛИТЕРАТУРА

1. Four Antioxidant Peptides from Protein Hydrolysate of Red Stingray (*Dasyatis akajei*) Cartilages: Isolation, Identification, and In Vitro Activity Evaluation / X. Y. Pan, Y. M. Wang, L. Li [et al.] // *Mar Drugs*. – 2019. – Vol. 17, № 5. – Art. 263. – doi: 10.3390/md17050263.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКИХ МЫШЦ ТОНКОЙ КИШКИ В ОЦЕНКЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ КРЫСЫ

Жуковская Ю. С., Руткевич С. А., Чумак А. Г.

*Белорусский государственный университет
Минск, Беларусь*

Введение. Аллостатическая регуляция функций кишечника, как и всей системы пищеварения, ярче всего проявляется при возникновении состояний дисбиоза, возникающего по различным причинам. Дисбиоз, развивающийся при систематическом применении антибиотических препаратов, иногда бесконтрольном, нередко сопровождается погрешности в применении лекарственных средств. Но к дисбиозу могут приводить и другие процессы, такие как хронические психологические или физические стрессоры, нарушающие естественную адаптацию организма, включая аллостатическую перегрузку [1]. Как указывается в ряде публикаций, она сопровождается гиперкортизолиемией, повышением уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов, формированию дисбиотической кишечной микробиоты [2].

С другой стороны, процессы, связанные с прямым, «острым» влиянием широко распространенных антибактериальных препаратов на ткани и сенсорный аппарат кишки, изучены плохо. Написанное относится и к результатам приема лекарственных препаратов, не относящихся к группе антибиотиков. Действие их на активность гладких мышц и нервных волокон в публикациях охарактеризована скудно. Это же касается широкого применения про-, пребиотиков и других препаратов, влияющих на состояние симбионтов.

Цель. Анализ естественной и вызванной действием донора NO электрической активности гладких мышц кишечника крысы при введении в его просвет пробиотических препаратов.

Методы исследования. Эксперименты выполнены с использованием 42 половозрелых белых лабораторных крыс массой тела (245 ± 17) г, которые содержались в стандартных условиях вивария. Соблюдались принципы гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с законодательством Республики Беларусь. Первая серия опытов включала формирование модели дисбиоза. Животные были разделены на две группы. Контрольная группа ($n=10$) получала питьевую воду. В опытной группе животных ($n=20$) в питьевую воду в течение 14 дней добавляли линкомицин (Белмедпрепараты, Беларусь). Каждая особь получала препарат в дозе (74 ± 4) мг/кг. После окончания приема антибиотиков выполнялись острые опыты, которые проводились под уретановым наркозом ($1,5$ г/кг внутривенно). Афферентную активность брыжеечного нерва регистрировали погружными хлорсеребряными электродами до введения нутриентов и на протяжении 60-90 мин после введения в двенадцатиперстную кишку глюкозы (40% раствор) или аминокислот, или их солей (ГАМК, 10 мг, глутамат натрия 20 мг, глицин 10 мг). Объём растворов вводимых веществ составлял 0,5 мл. Анализировали частоту (имп/с) импульсной активности в афферентных волокнах нерва, а также среднюю амплитуду (мкВ).

Вторая серия опытов проведена на 12 крысах. Для регистрации электрических потенциалов гладких мышц кишки (тощей и подвздошной) использовали прижимные хлорсеребряные биполярные электроды. Донор монооксида азота натрия нитропруссид вводили в просвет кишки в дозе 5 мг/0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Для регистрации и анализа нейрограмм и миограмм использовали аппаратно-программный комплекс «Нейрон-Спектр-4П» («Нейрософт» Россия). Данные обработаны статистически с использованием t -критерия Стьюдента для малых выборок. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. В серии с анализом афферентной активности приведены значения средней арифметической и средней ошибки, а при описании действия пробиотиков указана средняя арифметическая и среднее квадратичное отклонение.

Результаты и их обсуждение. Длительное выпаивание крыс раствором антибиотика приводило к значительным изменениям регуляторных процессов в кишечнике. В течение двух недель развивался дисбиоз с утратой рецепторной и двигательной функции кишки. Кишечник был гиперемирован. Частота афферентной импульсации в брыжеечном нерве была на уровне 8 ± 2 имп/с, амплитуда – 11 ± 3 мкВ, что достоверно ($p < 0,01$) ниже аналогичных показателей у крыс контрольной серии, составляющих 24 ± 6 имп/с и 23 ± 4 мкВ.

Введение нутриентов, в частности, 40% раствор глюкозы и аминокислот (ГАМК, 10 мг, глутамат натрия 20 мг, глицин 10 мг) в просвет двенадцатиперстной кишки после длительного приёма линкомицина вызывало достоверно менее выраженную реакцию со стороны афферентных волокон.

Полученные данные свидетельствуют об угнетении рецепторной функции кишечника у крыс.

После длительного приема линкомицина у животных наблюдались уменьшенные по амплитуде волны основного электрического ритма (ОЭР), приблизительно в 2 раза. Кроме того, выявлено увеличение количества моторных пиков в 3-4 раза против уровня контрольной группы (14 ± 4 имп/мин), что составило 42 ± 8 имп/мин. После месячного применения линкомицина моторика кишки отсутствовала.

В специальной серии острых опытов, с использованием 12 животных, установлено, что введение в просвет кишки нитропруссид натрия, донора монооксида азота, сопровождалось тормозным влиянием на активность гладких мышц. Этот эффект сохранялся, если указанные препараты использовались после введения в петлю кишки пробиотических препаратов. Установлено, что Энтерол (Biocodex, Франция) в рекомендованной инструкцией дозе 3,5 мг/1 кг массы тела в течение 60 минут наблюдения не вызывал видимых изменений амплитуды волн ОЭР. На его фоне сохранялся тормозной эффект нитропруссид натрия, вызывавшего снижение амплитуды ОЭР от 45 ± 9 до 30 ± 12 мкВ уже на 5 минуте регистрации. Бактистатин (ООО «Крафт», Санкт-Петербург, Россия), содержащий метаболиты *Bacillus subtilis* после введения достоверно ($p \leq 0,05$) снижал амплитуду ОЭР от 136 ± 46 мкВ до 66 ± 25 мкВ. Дополнительное введение нитропруссид натрия сопровождалось снижением показателя до 31 ± 13 мкВ.

Введение в просвет кишки препарата Линекс (Lek d.d., Словения) приводило к достоверному ($P \leq 0,05$) падению амплитуды ОЭР в течение часа, от 165 ± 64 до 94 ± 40 мкВ. Тормозное действие донора NO нитропруссид натрия сохранялось, дополнительно снижая ОЭР кишки до 33 ± 17 мкВ. Согласно инструкции в состав этого пробиотика входит три вида живых лиофилизированных (высушенных) молочнокислых бактерий, естественных для микрофлоры кишечника: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium*. Результаты указывают на существенную перестройку электрических процессов в кишке при контакте ее слизистой оболочки с бактериальными препаратами. Эффекты позволяют предложить анализ электрической активности гладких мышц кишки в качестве метода оценки эффективности биотехнологических препаратов.

Выводы. Антибиотики, такие как линкомицин, а также препараты, содержащие пробиотики, оказывают долговременное и прямое краткосрочное действие на органы желудочно-кишечного тракта. Это действие поддается прямому анализу после регистрации электрической активности гладких мышц кишечника крысы в остром опыте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allostatic interoceptive overload across psychiatric and neurological conditions / Н. Santamaría-García, J. Migeot, V. Medel [et al.] // Biol Psychiatry. – 2024. – Vol. 97, № 1. – P. 28-40.

2. Gut microbiota mediated allostasis prevents stress-induced neuroinflammatory risk factors of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl / S. Westfall, U. Iqbal, M. Sebastian, G. M. Pasinetti // Sci. – 2019. – Vol. 168. – P. 147-181.*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИОКСИДАНТНОЙ И РЕГУЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ, ФИЗЕТИНА, КВЕРЦЕТИНА, АПИГЕНИНА, КЕМПФЕРОЛА, НАРИНГЕНИНА, НАРИНГИНА, В КЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМАХ

Заводник И. Б.¹, Савко А. И.¹, Вейко А. Г.¹, Ильич Т. В.¹,
Коваленя Т. А.¹, Климович И. И.²

¹Гродненский государственный университет имени Янки Купалы

²Гродненский государственный медицинский университет

Гродно, Беларусь

Введение. Флавоноиды, принадлежащие к обширному семейству полифенолов, являются вторичными метаболитами растений, представляют наиболее распространенную группу фитохимических веществ с высокой биохимической и физиологической активностью [1] и имеют важное значение как компоненты диеты человека. Флавоноиды имеют общий углеродный скелет С6-С3-С6 (бензо-γ-пирон), в тоже время существует широкий спектр структурного разнообразия флавоноидов, что связано с различной степени гидроксирования, метоксилирования, гликозилирования или глюкурононирования [2], и что способствует большому разнообразию биологических свойств. Основная биологическая активность флавоноидов связана с их антирадикальными/антиоксидантными свойствами (редокс-потенциалом), которые обеспечиваются системой сопряженных колец и гидроксильных групп [3]. Флавоноиды также способны активировать ферменты детоксикации свободных радикалов, такие как НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы, глутатион-S-трансферазы или УДФ-глюкуронозилтрансферазы [4], взаимодействовать с белками и мембранными структурами, активировать, ингибировать, регулировать многие сигнальные каскады, как АМРК, МАРК, NF-κB – зависимые пути [5]. Многочисленные экспериментальные и эпидемиологические исследования демонстрируют благоприятные эффекты флавоноидов при инфекционных (бактериальных и вирусных) заболеваниях, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, возрастных заболеваниях, диабете, раке и ряде других [6] при отсутствии побочных эффектов.

Цель. Сравнительное исследование антиоксидантной активности и регуляторных свойств ряда флавоноидов, физетина, кверцетина, апигенина, кемпферола, нарингенина, его гликозида нарингина, в клеточных (эритроциты, митохондрии) и бесклеточных системах.

Методы исследования. Флавоноиды вносили в суспензию эритроцитов или митохондрий в виде свежеприготовленных растворов (10 мМ) в этаноле, содержание этанола в пробе не превышало 0,5%. Митохондрии изолировали методом дифференциального центрифугирования в среде выделения, содержащей 0,25 М сахарозы, 0,02 М Трис-НСl и 0,001 М ЭГТА, рН 7,2. Респираторную активность изолированных митохондрий (0,5 мг белка/мл) в отсутствие и в присутствии флавоноидов регистрировали, используя электрод Кларка («Hansatech Instruments Limited», Великобритания) при постоянном легком перемешивании в среде 0.125 М КСl, 0.05 М сахарозы, 0.01 М Трис-НСl, 0.0025 М КН₂РO₄, 0.005 М MgSO₄, рН 7,2, 25 °С. Определение содержания GSH проводили, используя (5 мМ) реактив Элмана. Концентрацию стабильных продуктов перекисного окисления, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС), определяли спектрофотометрически. Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 10.0.

Результаты и их обсуждение. Флавоноиды в диапазоне концентраций 2,5-25 мкМ дозозависимо предотвращали окислительные повреждения эритроцитов: накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окисление глутатиона GSH, индуцируемое терт-бутил гидропероксидом. Оцененные нами значения IC₅₀, соответствующие концентрации флавоноида, ингибирующего на 50% процесс ПОЛ в мембранах эритроцитов, равны, соответственно, 3,9±0,8 мкМ в случае физетина, 6,5±1,6 мкМ в случае кемпферола, 8,1±2,1 мкМ в случае апигенина, 37,8±4,4 мкМ в случае нарингенина и 64,7±8,6 мкМ в случае нарингина (p<0,05). Антиоксидантный эффект флавоноидов был значительно выше в мембранных структурах по сравнению с цитоплазмой клеток. Эффективность ингибирования накопления ТБАРС в эритроцитах крыс уменьшалась в ряду физетин > кемпферол = апигенин > нарингенин > нарингин. Используя эффективность восстановления стабильного радикала DPPH флавоноидами был показан следующий порядок возрастания активности удаления свободных радикалов: кверцетин > катехин > лютеолин > таксифолин > кемпферол > апигенин, коррелирующий с изменением величины энергии удаления атома водорода гидроксильных групп полифенолов. Кажущиеся скорости реакции (с⁻¹, 20°C) восстановления стабильного радикала DPPH флавоноидами составляют 0,34±0,06 в случае кверцетина, 0,09±0,02 в случае катехина, соответственно. Для сравнения, этот параметр равен 0,054±0,012 с⁻¹ в случае известного антиоксиданта глутатиона. Энергии активации процесса восстановления DPPH для катехина составляет ΔE_a=32,5±2,5 кДж/моль, для кверцетина – ΔE_a=23,0±2,5 кДж/моль, для глутатиона – ΔE_a=25,7±3 кДж/моль. Используя флуоресцентные зонды ТМА-DPH и DPH, мы показали, что кверцетин, но не катехин и нарингенин, значительно уменьшает микротекучесть (повышает жесткость) липосомального бислоя 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолина на различной глубине. Эффект флавоноидов на структуру липидного бислоя мембран связан с ростом

гетерогенности бислоя, изменением текучести, упаковки липидных молекул и степени гидратации.

Все исследованные флавоноиды (10-50 мкМ) эффективно ингибировали респираторную активность изолированных митохондрий печени крыс свидетельствуя о нарушении сопряжения дыхания и фосфорилирования (наиболее эффективно влиял на скорость потребления кислорода митохондриями апигенин), и, за исключением кемпферола, стимулировали Ca^{2+} -индуцируемую диссипацию мембранного потенциала митохондрий. Можно предположить протонфорный/ионофорный эффект липофильных флавоноидов, представляющих собой слабые кислоты. Циклоспорин А и Рутений красный ингибируют стимулируемую флавоноидами Ca^{2+} -зависимую деполяризацию мембран, что указывает на участие в эффекте флавоноидов митохондриального кальциевого унипортера и процесса открытия пор высокой проницаемости.

Выводы. Флавоноиды, редокс-активные соединения, обладающие выраженными антиоксидантными свойствами, и которые способны регулировать клеточный окислительно-восстановительного баланс и респираторную активность, предотвращать окислительный стресс, можно рассматривать в качестве эффективных фармакологических агентов или нутрицевтиков. Способность флавоноидов модулировать митохондриальный биогенез, регулировать формирование пор высокой проницаемости, генерацию активных форм кислорода митохондриями, мембранный потенциал, активность электрон-транспортной цепи, кальциевый гомеостаз митохондрий представляет существенный интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent / A. Ullah, S. Munir, S. L. Badshah [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 22. – P. 1-39.
2. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance / G. Agati, E. Azzarello, S. Pollastri, M. Tattini // *Plant Science*. – 2012. – Vol. 196. – P. 67-76.
3. Leopoldini, M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants / M. Leopoldini, N. Russo, M. Toscano // *Food Chemistry*. – 2011. – Vol. 125, № 2. – P. 288-306.
4. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications / R. J. Nijveldt, E. van Nood, D. E. van Hoorn [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2001. – Vol. 74(4). – P. 418-425.
5. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application / D. Xu, M. J. Hu, Y. Q. Wang, Y. L. Cui // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 1-15.
6. Kumar, S. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview / S. Kumar, A. K. Pandey // *The Scientific World Journal*. – 2013. – Vol. 2013. – Art. 162750.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГАЗООБРАЗНЫЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ

Зинчук В. В.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Медицинские газы с лечебной целью широко применяются в различных областях клинической практики, в частности, кислород, монооксид азота (NO), термический гелиокс, а также водород [1, с. 43]. В последние несколько десятилетий активно исследуются эффекты газообразных факторов, и прежде всего, газовых мессенджеров (монооксид азота, сероводород, монооксид углерода), а также озона и молекулярного водорода на различные физиологические процессы организма. В марте этого года была проведена междисциплинарная конференция «Медицинские газы и газовые смеси – лекарство XXI века: глобальные перспективы применения в спорте, военной медицине и обеспечении активного долголетия», которая была организована Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова, Московским обществом испытателей природы и научно-исследовательским институтом пульмонологии РФ и других организаций. В нашем университете исследования в этом направлении были инициированы профессором Борисюком М. В. В 1994 году организовано проведение симпозиума «Окись азота и ее биологическая роль», в котором принимал участие известный польский ученый Р.Григлевский. Работа в этом направлении была посвящена, прежде всего, исследованию эффекта данных факторов на механизмы транспорта кислорода кровью. В 2024 году был выделен грант Правительством Республики Татарстана «Алгарыш» для реализации инновационной образовательной программы Казанским государственным медицинским университетом «Молекулярные механизмы транспорта кислорода кровью в норме и патологии» под руководством представителя нашего университета.

Адаптация к гипоксии контролируется как центральными, так и периферическими механизмами, необходимыми для поддержания внутриклеточного уровня кислорода, а также ее метаболизма и энергозависимых процессов. Среди этих механизмов важное место отводится непосредственно крови, ее газотранспортной функции. Через внутриэритроцитарный механизм положение кривой диссоциации оксигемоглобина может значительно изменяться в зависимости от потребностей организма в кислороде [2, с. 51]. Благодаря действию модуляторов создаются условия модификации свойств гемоглобина во время циркуляции в сосудистом русле, что формирует его определенную конформацию с иным сродством к кислороду.

Смещение кривой диссоциации оксигемоглобина артериальной крови влево при кислородной недостаточности способствует насыщению кислородом, а ее сдвиг в венозной крови вправо в условиях развития гипоксического синдрома организма отражает активацию механизмов компенсации кислородной недостаточности, направленных на улучшение оксигенации тканей. Изменение ее положения определяется степенью выраженности кислородной недостаточности и механизмами кардиореспираторной системы.

Нами проведено ряд исследований в эксперименте и клинической практике, демонстрирующие участие газотрансмиттеров в модификации механизмов транспорта кислорода. Система газотрансмиттеров (прежде всего, монооксида азота и сероводорода) участвует в изменении кислородсвязывающих свойств крови через модификацию сродства гемоглобина к кислороду (СГК), что достигается через различные механизмы: модулирование внутриэритроцитарной системы, а также опосредовано через системные механизмы [3, с. 1791].

Газотрансмиттер сероводород, подобно NO, демонстрирует двойственность в регуляции клеточных процессов, а именно в низких концентрациях он выполняет нейропротекторную функцию, снижая уровень окислительного стресса и предотвращая апоптоз: он взаимодействует с антиапоптотическими белками, стабилизируя Bcl-2 и ослабляя действие проапоптотических факторов, что помогает поддерживать целостность митохондрий, стимулируя синтез антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза, которые нейтрализуют активные формы кислорода и снижают воспалительные реакции, однако при избыточной концентрации H₂S его эффекты становятся противоположными, в частности, он начинает взаимодействовать с металлоферментами и цистеиновыми остатками белков, вызывая дисфункцию митохондрий [4, с. 361]. На основе анализа состояния системы газотрансмиттеров, кислородтранспортной функции крови и ее прооксидантно-антиоксидантного баланса при различных полиморфных вариантах гена эндотелиальной синтазы монооксида азота выявлен вклад эндотелийзависимых механизмов в патогенез первичной открытоугольной глаукомы, что важно для реализации ее эффективной терапии.

Озон используется в программах реабилитации пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию, что связано с его положительным воздействием на функционирование разных систем организма, включающим бактерицидный, противовоспалительный, иммунокорректирующий и антигипоксический эффекты. Проведённые нами исследования демонстрируют эффект O₃ на кислородсвязывающие свойства на уровне эритроцитарного звена системы крови, который реализуется за счёт модификации внутриэритроцитарной системы регуляции СГК, что позволяет обеспечивать потребности аэробного обмена на регионарном и системном уровнях. В частности, в наших исследованиях было показано, что введение озона в течение 10 суток приводит к увеличению парциального давления кислорода, степени насыщения крови

кислородом и снижении СГК, что способствует улучшению доставки кислорода тканям.

Молекулярный водород длительное время считался физиологически индифферентным газом до 2007 года, когда группой японских исследователей Ohsawa I. et al. [5, с. 688] впервые были получены результаты об его антиоксидантных свойствах. Эта субстанция как антиоксидант способна быть «ловушкой» свободных радикалов, что ослабляет негативные последствия развития окислительного стресса.

H_2 регулирует внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивая координацию физиологических процессов, протекающих в клетках организма, замедляет процессы старения. Этот газ обладает широким спектром физиологических эффектов: может избирательно поглощать высокотоксичные активные формы кислорода, однако скорость реакции зависит от его микроокружения, так, выявлено, что окисленный Fe-порфирин как в свободном, так и ограниченном белками состоянии, может самостоятельно катализировать процесс гидрирования/восстановления, реагируя с ингаляционным водородом для каталитического удаления гидроксильного радикала. При комбинированном применении NO и H_2 в преclinical исследованиях отмечены не только бóльшая эффективность в сравнении с монотерапией, но и снижение его отрицательного воздействия в виде уменьшения концентрации пероксинитрита [1, с. 47].

Нами показано, что эффект молекулярного водорода проявляется в увеличении содержания газотрансмиттеров монооксид азота и сероводорода в плазме крови, что имеет значение для модификации кислородсвязывающих свойств крови, проявляющееся увеличением pO_2 , SO_2 и сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что действие физиологических газообразных факторов на кровь оказывает существенное влияние на регуляцию механизмов, ответственных за формирование кислородного гомеостаза. Выявленные изменения кислородсвязывающих свойств крови под влиянием физиологических газообразных факторов, обосновывают новые механизмы коррекции аффинитета гемоглобина к кислороду. Установленные данные могут быть использованы в качестве фундаментальной основы для разработки новых путей повышения адаптационных резервов эритроцитарного звена, коррекции гипоксического синдрома при разных нозологических состояниях.

Работа выполнена в рамках гранта БРФФИ № M24-083.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности / Д. Д. Позднякова, И. А. Баранова, В. Д. Селемир, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 1. – С. 42-49.
2. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород / В. В. Зинчук // Успехи физиологических наук. – 2021. – Т. 52, № 3. – С. 41-55.

3. Зинчук, В. В. Сродство гемоглобина к кислороду при коронавирусной инфекции: новые грани известной проблемы / В. В. Зинчук, Н. В. Глуткина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2023. – Т. 109, № 12. – С. 1780-1798.
4. Родькин, С. В. Роль оксида азота и сероводорода в регуляции экспрессии про- и антиапоптотических генов при травмах центральной и периферической нервной системы / С. В. Родькин // Биологические мембраны. – 2025. – Т. 42, № 5. – С. 356-381.
5. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals / I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi [et al.] // Nature Medicine. – 2007. – Vol. 13, № 6. – С. 688-694.

ОСОБЕННОСТИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И ОБЩЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С АНЕМИЕЙ

**Зубрицкая Г. П.¹, Климкович Н. Н.², Козарезова А. М.²,
Слобожанина Е. И.¹**

¹*Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси*

²*Белорусский государственный медицинский университет
Минск, Беларусь*

Введение. Снабжение организма кислородом является абсолютным условием существования человека и животных, т.к. молекулярный кислород необходим для выработки энергии и функционирования клеток. Но избыток кислорода в форме свободных радикалов может приводить к гибели клеток. Анемии новорожденных, особенно недоношенных, характеризуются в основном гипоксией, что обусловлено низким уровнем гемоглобина и незрелостью эритропоэза, где дефицит железа тесно связан с агрессивным воздействием активных форм кислорода. Особенности эритропоэза периода новорожденности создают особые условия для метаболизма железа, так как дети первых месяцев жизни быстро растут, у них очень быстро истощаются запасы железа, полученные во внутриутробном периоде [1]. Оценка уровня гемоглобина, сывороточного железа и ферритина часто не отражают реальный риск окислительного повреждения и истинный статус железа в условиях воспаления. Перспективным направлением коррекции дефицита железа в организме может служить использование природного железосодержащего вещества лактоферрина (ЛФ), который является одним из важнейших компонентов иммунной системы организма и играет важную роль в гомеостазе железа [2]. В литературе недостаточно сведений о связи упомянутых показателей с уровнем ЛФ у недоношенных новорожденных.

Цель. Оценить феррокинетику с учетом лактоферрина и окислительного стресса при железодефицитных анемиях (ЖДА) новорожденных.

Методы исследования. В настоящем исследовании проведен анализ феррокинетики у 21 пациента с ЖДА в возрасте 0-3 месяца, 20 – недоношенных новорожденных с анемией, а также 14 практически здоровых детей от 1 года до 3-х лет. Образцы крови детей получены из ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Содержание сывороточного ферритина (СФ), трансферрина (ТФ) и эндогенного лактоферрина (ЛФ) определяли иммуноферментными методами, а общую антиоксидантную активность (ОАА) плазмы крови как в статье [3].

Результаты и их обсуждение. У детей от 0 до 3-х месяцев жизни наблюдается наибольшее потребление железа, так как для их растущего организма характерен высокий темп роста. Причем запасы железа, полученные во внутриутробный период, у них очень быстро истощаются. Так, у доношенных детей это происходит к 4-5-му месяцу жизни, а у недоношенных – к 3-му месяцу. СФ является показателем, который, с одной стороны, отражает запасы железа, а с другой является белком острой фазы, ТФ – основной транспортный белок, а ЛФ способствует перераспределению железа, стабилизирует барьерные функции и связывает свободное железо, предотвращая локальное образование радикалов. В таблице 1 отражена феррокинетика у новорожденных с анемиями.

Таблица 1 – Показатели феррокинетики периферической крови обследованных детей

Группы обследованных	Железо сыворотки (СЖ), ммоль/л	Трансферрин (ТФ), г/л	Сывороточный ферритин, (СФ), нг/мл	Лактоферрин (ЛФ), нг/мл
Новорожденные с ЖДА, возраст 0-3 мес., n=21	21,6 (10,0...36,0)	3,6 (2,2...5,1)	30,9* (3,8...144,0)	1340* (1100...1620)
Недоношенные новорожденные с анемией, возраст до 1 мес., n=20	22,8 (6,0 79)	1,9 (0,73...3,6)	76,2** (11,0...264,9)	1374,6* (840...2050)
Контроль, возраст от 1 г. до 3-х лет, n=14	24,0 (15,0...44,1)	2,9 (2,0...3,8)	40,3 (15,2...89,8)	602,4 (520...700)

Примечания: * и ** статистически значимые различия ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) между группой детей с ЖДА (0-3 мес) и недоношенных новорожденных по отношению к контролю.

Нами было показано, что у недоношенных новорожденных наблюдалось значительное снижение уровня ТФ по сравнению с детьми других обследованных групп, что указывает на дефицит способности к транспорту железа у них. Напротив, уровень ферритина в плазме оставался высоким, что отражает скорее всего окислительный стресс, в результате которого возникает воспаление, а не запасы железа. Установлено, что недоношенные новорожденные с анемией содержали примерно одинаковое количество ЛФ с новорожденными с ЖДА от 0 до 3 мес. Уровень ЛФ в группе младенцев с ЖДА был примерно на 16% выше, чем у детей старше одного года. Это скорее всего связано с высокой активностью ЛФ как транспортера железа. В молекуле ЛФ имеются 2 активных центра связывания ионов Fe^{3+} , и ЛФ может существовать в

виде ненасыщенной и насыщенной форм. В первые три месяца жизни в организме ребенка преобладает высокоактивная насыщенная железотранспортная форма ЛФ, что можно рассматривать как один из физиологических механизмов адаптационного процесса гемопозитической системы у новорожденных. По-видимому, ЛФ берет на себя роль транспортера железа, когда ТФ не справляется. Учитывая, что содержание эндогенного лактоферрина отражает состояние неспецифической резистентности и метаболизма железа, следующим этапом работы стало изучение ОАА плазмы как обобщающегося показателя способности организма противостоять окислительному стрессу у детей с ЖДА. Церулоплазмин, лактоферрин и трансферрин образуют антиоксидантную систему плазмы крови, действие которой основано на окислении ионов Fe^{2+} и связывании Fe^{3+} , а также на взаимодействии этих белков с кислородными радикалами. Дополнительное снижение антиоксидантной защиты приводит к активному повреждению тканей, контактирующих с ионами железа, а это, в первую очередь, молодые клетки крови. У детей грудного возраста с ЖДА обнаружено увеличение ОАА плазмы крови по сравнению с группой детей после года, которые не принимали ферропрепараты, что указывает на то, что лактоферрин играет важную роль в гомеостазе железа и антиоксидантной защите в первые месяцы жизни. По-видимому, организм новорожденного мобилизует все ресурсы, включая ЛФ, для выживания в условиях гипоксии.

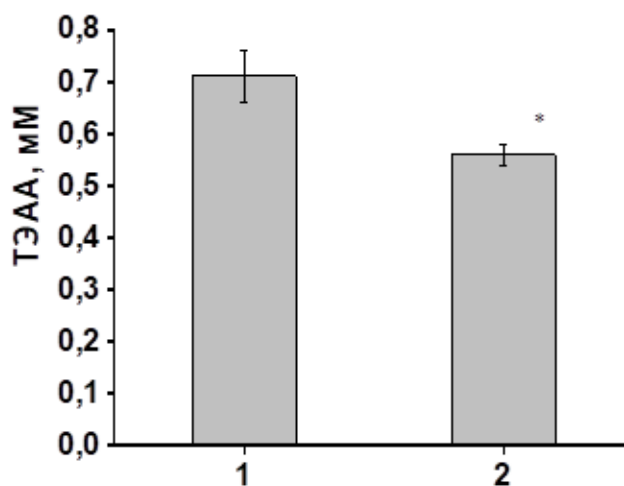


Рисунок – Общая антиоксидантная активность плазмы крови, выраженная в тролокс-эквивалент антиоксидантной активности (ТЭАА) у детей с ЖДА
 1 – новорожденные с ЖДА (0-3 месяца); 2 – дети с ЖДА (1-3 года)

Выводы. Таким образом, у новорожденных и недоношенных детей развитие анемии и сопутствующей ей гипоксии сопровождается активацией процессов окислительного стресса, на что указывает высокий уровень сывороточного ферритина как белка острой фазы. Подъем уровня эндогенного лактоферрина и рост общей антиоксидантной активности плазмы свидетельствуют о включении адаптационных механизмов. Лактоферрин

выступает как в роли резервного транспортера железа, так и ключевого антиоксиданта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочерова, В. В. Особенности анемии у экстремально недоношенных детей в неонатальном периоде / В. В. Кочерова, Н. Г. Попова // Российский педиатрический журнал. – 2021. – № 2. – С. 81-87.
2. Rizzi, M. Lactoferrin, a natural protein with multiple functions in health and disease / M. Rizzi, P. Manzoni, C. Germano // Nutrients. – 2025. – Vol. 17, № 21. – P. 3403.
3. Изменение элементного состава и общей антиоксидантной активности плазмы крови у детей с железодефицитной анемией в процессе терапии / Г. П. Зубрицкая, Е. И. Венская, Н. Н. Климкович [и др.] // Физико-химическая биология как основа современной медицины : тез. докл. междунар. науч. конф., посвящ. 75-летию со дня рожд. проф. Е. В. Барковского, Минск, 21 мая 2021 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редокл.: В. В. Хрусталева [и др.]. – 2021. – С. 115-117.

МЕЛАТОНИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В КРОВИ КРЫС ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Исмаилова Ж. Г., Дубровская М. Д.

*Дагестанский государственный университет
Махачкала, Россия*

Введение. Гипотермия как метод используется в медицине. В то же время, она является стрессовым фактором, активизируется симпатoadренальная система, выработка АФК усиливается, развивается окислительный стресс [1]. Окислительный стресс выступает в качестве универсального патогенетического механизма, способствующего развитию патологических состояний. В свете этого, понимание механизмов регуляции уровня АФК и АФА, а также их роли в клеточных и молекулярных процессах, приобретает первостепенное значение для разработки эффективных терапевтических стратегий [2].

Слаженная работа антиоксидантной защиты, направлена на минимизацию патогенного влияния окислительного стресса на клеточные и молекулярные процессы, что, в свою очередь, способствует поддержанию гомеостаза и повышению адаптационных возможностей организма. Антиоксидантная защита осуществляется путем взаимодействия ферментативного звена (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментативного (низкомолекулярного) звена (аскорбат, токоферол, мелатонин, каротиноиды и др.). Перспективным направлением исследований представляется изучение антиоксидантов, таких как мелатонин, которые могут стимулировать клеточные антиоксидантные механизмы.

Цель. Изучить влияние умеренной гипотермии на свободнорадикальные процессы в крови крыс на фоне курсового введения мелатонина.

Методы исследования. Исследование выполнено на белых лабораторных крысах-самцах (масса тела около 200-250 г), находящихся в виварии со свободным доступом к воде и пище. Умеренную гипотермию вызывали в холодильной камере, в рубашке которой циркулировала вода с температурой 4-6 °С. Температуру тела снижали в течение 30 мин до 30°С. Мелатонин вводили перорально 5-дневным курсом из расчета 10 мг/кг. В ходе выполнения исследования были использованы следующие методы: получение плазмы крови, выделение мембран эритроцитов, определение содержания ТБК-активных продуктов в плазме и эритроцитах крови, определение содержания карбонильных групп в белках плазмы крови и мембранах эритроцитов, определение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах крови, определение содержания тиоловых групп в белках мембран эритроцитов, определение активности СОД, определение активности каталазы, статистическая обработка результатов.

Результаты и их обсуждение. В процессе исследования мы проанализировали влияние умеренной гипотермии (30°С) и гормона мелатонина на окислительные процессы в липидах и белках крови крыс.

Обнаружено, что при снижении температуры тела крыс до 30°С уровень МДА в плазме крови крыс повышается более чем в 1,5 раза по сравнению с показателями у интактных животных. Введение мелатонина в организме животных предотвращает накопление МДА в плазме крови как у контрольных, так и у гипотермированных крыс: уровень МДА снижается на 49,68% и 51% соответственно. По сравнению с результатами, полученными при гипотермии без введения мелатонина, его использование привело к снижению уровня МДА в три раза. Исследование уровня МДА в эритроцитах показало, что мелатонин оказывает такое же влияние, как и в плазме крови. После курса приёма мелатонина содержание МДА снизилось относительно интактного контроля и гипотермии на 12% и 9% соответственно. По сравнению с гипотермией без применения мелатонина, введение препарата привело к ещё большему снижению уровня МДА – на 22%. Эти результаты демонстрируют, что мелатонин обладает мощным антиоксидантным эффектом, который проявился во всех сериях эксперимента с его применением.

В результате проведенного исследования было установлено, что при гипотермии наблюдается значительное увеличение содержания карбонильных групп (30%), что свидетельствует о повышенном окислительном стрессе в тканях. В сериях с введением мелатонина прослеживается тенденция к снижению степени окислительной модификации белков. При моделировании гипотермии на фоне введения мелатонина содержание карбонильных групп снижается на 34% относительно гипотермированных животных без введения мелатонина. Этот же показатель мы исследовали в белках мембран эритроцитов. По нашим данным накопление карбонильных групп в мембранах эритроцитов на фоне курсового введения мелатонина снижается на 18% и 13% в сравнении с контрольной и гипотермированной групп соответственно. Таким

образом, обнаруженное снижение степени окислительной модификации белков свидетельствуют об антиокислительной способности мелатонина.

По полученным нами данным умеренная гипотермия снижает на 22% уровень сульфгидрильных групп в мембранных белках эритроцитов крыс относительно интактного контроля. В серии экспериментов гипотермированных крыс на фоне введения мелатонина содержание сульфгидрильных групп повышается на 25%.

Содержание низкомолекулярного антиоксиданта глутатиона в сериях с умеренной гипотермией с введением мелатонина повышается относительно интактного контроля на 81% и относительно гипотермии без введения мелатонина – на 145%.

При введении препарата интактным животным наблюдается снижение активности СОД на 17%. Умеренная гипотермия приводит к росту активности СОД в эритроцитах крыс на 27% по сравнению с интактными животными. Введение мелатонина приводит к снижению активности фермента на 46% относительно гипотермированных животных и на 32% относительно контроля.

Результаты проведенного исследования демонстрируют статистически значимое снижение активности каталазы в эритроцитах крыс вследствие курсового введения мелатонина интактным животным, что составляет 11%. При этом умеренная гипотермия, приводит к еще более выраженному снижению активности каталазы, достигая снижения на 35%. Предварительное введение мелатонина нивелирует гипотермическое подавление активности данного фермента, что выражается в повышении его активности на 55% и позволяет достигнуть контрольных значений, незначительно превышающих исходные показатели. Корреляционный анализ полученных данных показал, что между активностью СОД и каталазы эритроцитов имеется отрицательная связь ($r=-0,82$, $p>0,05$).

Выводы. В результате проведенных нами исследований установлено, что мелатонин способен противостоять окислительному стрессу, он является мощным антиоксидантом, способным защитить организм от разрушительного действия АФК и продуктов их окисления. Установлено, что курсовой прием данного препарата у крыс оказывает значимый антиоксидантный эффект, который позитивно влияет на исследуемые параметры в условиях умеренной гипотермии. Это подтверждает ранее выдвинутые гипотезы о модулирующей роли мелатонина в антиоксидантной защите и его потенциальной эффективности в условиях стрессорных воздействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alva, N. Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia? / N. Alva, J. Palomeque, T. Carbonell // *Oxid Med Cell Longev.* – 2013. – Art. 957054. – doi: 10.1155/2013/957054.
2. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging / K. Jomova [et al.] // *Arch Toxicol.* – 2023. – Vol. 97, № 10. – P. 2499-2574. – doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ГОЛОВНОГО МОЗГА

Калевич Т. А., Миклашевич О. С., Сурмач Д. А., Тарасевич А. Р.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Холодовое воздействие оказывает влияние на развитие окислительного стресса, степень выраженности которого, напрямую коррелирует с интенсивностью и продолжительностью воздействия. В умеренных дозах криотерапевтическое воздействие запускает сложный каскад адаптационно-компенсаторных реакций, направленных на поддержание гомеостаза в условиях измененной температуры [1]. В основе этих процессов лежат аллостатические механизмы, представляющие собой динамическую адаптацию к стрессовым факторам. Одним из наиболее значимых эффектов криотерапии является её антигипоксическое действие. В условиях стресса, вызванного холодом, наблюдаются изменения в паттернах электрической активности мозга, которые отражают его адаптацию к гипоксическим явлениям. Это может проявляться как в снижении общей активности, так и в перестройке ритмов, направленных на поддержание оптимального функционирования нейронов [2, с. 297].

Цель. Изучить влияние холодного стресса на функциональный статус головного мозга.

Методы исследования. В исследовании приняли участие 19 лиц мужского пола, обучающихся в высшем учебном заведении, в возрасте от 18 до 23 лет. Исследование проводилось с их добровольного согласия и соответствовало рекомендациям, а также решению Комитета по биомедицинской этике Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Воздействие низких температур выполнялось с использованием криокамеры «Криомед 20/15001» (производитель ООО «Мед-Крионика», Россия) в течение 120 секунд. Начальная температура составляла -90°C , которая затем снижалась до -120°C . Процедуры проводились ежедневно на протяжении 10 дней [3, с. 106].

Биоэлектрическая активность головного мозга регистрировалась с помощью электроэнцефалографа «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» модификации «Мини» (производитель: «Медиком МТД ООО НПКФ, Россия»). ЭЭГ проводилась до начала курса криотерапии, сразу после его завершения и через 15 суток после окончания. Анализировались участки, свободные от артефактов, с оценкой частоты, амплитуды и спектральной мощности ритмов левого и правого полушарий головного мозга. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. Изменение амплитуд ЭЭГ лобной области головного мозга при холодовом воздействии было следующим: в левом полушарии этого региона наблюдалось увеличение амплитуды β 1-ритма на 25,4% ($p < 0,05$) после курса криотерапии; в правом полушарии в лобной области было установлено снижение амплитуды δ 1-ритма на 38,5% ($p < 0,05$) через 15 суток после курса гипотермии. После курса холодового воздействия в левом полушарии центральной области отмечался прирост амплитуды β 1-ритма на 20,3% ($p < 0,05$) и β 2-ритма на 27,7% ($p < 0,05$). Через 15 суток после курса гипотермии, наоборот, снижалась амплитуда β 2-ритма на 16,7% ($p < 0,05$), а в правом полушарии увеличивалась только амплитуда β 2-ритма на 22,6% ($p < 0,05$). Для изменений амплитудных значений ЭЭГ теменной области в левом полушарии головного мозга при гипотермическом воздействии установлен следующий характер: увеличение δ 1-ритма на 66,6% ($p < 0,05$) после курса криотерапии и на 64,0% ($p < 0,05$) через 15 суток после его завершения; амплитуда β 1-ритма возрасла сразу после курса (23,2%, $p < 0,05$). В теменной области правого полушария установлено увеличение амплитуды θ -ритма после курса (28,6%, $p < 0,05$) и через 15 суток (27,4%, $p < 0,05$) по сравнению с исходным значением. ЭЭГ затылочной области головного мозга имеет несколько иной характер изменения: для левого полушария в этом регионе отмечался прирост амплитуды δ 1-ритма после холодового воздействия на 75,4% ($p < 0,05$), а через 15 суток – на 56,9% ($p < 0,05$). Для θ -ритма выявлено увеличение амплитуды 23,2% ($p < 0,05$) только через 15 суток, амплитуда δ 1-ритма увеличилась на 2,8% ($p < 0,05$) через 15 суток после процедуры криотерапии.

В левом полушарии через 15 суток после проведенного курса гипотермии наблюдалось увеличение частоты θ -ритма на 33,5% ($p < 0,05$) лобного региона, а в теменной области – увеличение частоты β 1-ритма на 34,7% ($p < 0,05$). Сразу после курса криотерапии в левом полушарии центральной области отмечалось снижение частоты β 2-ритма на 18,2% ($p < 0,05$). В затылочной области головного мозга сразу после холодового воздействия частота β 1-ритма увеличилась на 2,8% ($p < 0,05$); через 15 суток после курса криотерапии произошло увеличение θ - активности левого полушария на 5,7% ($p < 0,05$).

Через 15 дней после криотерапии наблюдалось снижение средней спектральной мощности (СМ) β 1-активности в левом полушарии на 38,3% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями сразу после процедуры. В правом полушарии схожие изменения были отмечены в лобной области (снижение на 51,4%, $p < 0,05$). В затылочной области правого полушария СМ β 1-ритма сначала увеличилась на 58,9% ($p < 0,05$) после криотерапии, а затем через 15 дней снизилась на 46% ($p < 0,05$). Через две недели после воздействия холода на теменную долю, активность δ 1-ритма в этой зоне стала менее выраженной на 30,4% ($p < 0,05$). Также через 15 дней после гипотермии СМ β 1-ритма правого полушария снизилась на 11,6% ($p < 0,05$). Результаты анализа показателей испытуемых в фоновом исследовании указывают на изменение β -ритма головного мозга при курсовом криогенном воздействии, что свидетельствует о

напряжении адаптационных механизмов под влиянием криотерапии, отражает повышение активности возбуждающих ретикулярных структур ствола мозга, поэтому в динамике (через 15 суток после курса) значения спектральной мощности снижаются [4, с. 70]. Показано, что в условиях стресса может наблюдаться распространение медленноволновой активности (δ - и θ -ритма), это часто сопровождается асимметрией активности полушарий [5, с. 23].

Выводы. Холодовой стресс изменяет характеристики биоэлектрической активности всех регионов головного мозга, причем эти изменения сохраняются в течение 15 дней после окончания курса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническое воздействие холода – адаптация без стресса / Л. Н. Маслов, С. Ю. Цибульников, Н. В. Нарыжная [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, № 1. – С. 28-31.
2. Анализ когнитивных функций и нейрофизиологических процессов при адаптации человека к условиям Арктики / Е. П. Муртазина, И. И. Коробейникова, Л. В. Поскотинова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2023. – Т. 31, № 2. – С. 293-304.
3. Пирогова, Л. А. Современные технологии аппаратных методов массажа и криотерапии : монография / Л. А. Пирогова, Н. П. Велитченко, Т. Н. Галяс. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – 116 с.
4. Кривоногова, Е. В. Индивидуально-типологические особенности реактивности ЭЭГ-ритмов, сердечно-сосудистой системы и уровня лактоферрина в условиях общего воздушного охлаждения человека / Е. В. Кривоногова, О. В. Кривоногова, Л. В. Поскотинова // Физиология человека. – 2021. – Т. 47, № 5. – С. 67-76.
5. Черемушкин, Е. А., Петренко Н. Е. Анализ изменений мощностных характеристик электроэнцефалограммы при засыпаниях во время дневного сна после самопроизвольных пробуждений, сопровождаемых монотонной психомоторной деятельностью: в начале опыта и после эпизодов второй стадии сна / Е. А. Черемушкин, Н. Е. Петренко // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 40. – С. 18-25.

РОЛЬ ГИПОКСИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ДИАГНОСТИКЕ ПАРТАНАТОЗА ПРИ ЦИРРОЗЕ И РАКЕ ПЕЧЕНИ

Керимова С. Ш.

*Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро
Гродно, Беларусь*

Введение. Цирроз печени – глобальная проблема со смертностью до 2 млн человек в год, которая в 80-90% случаев становится фундаментом для развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Заболевание часто выявляют слишком поздно, особенно у людей в возрасте 35-60 лет. Ключевую роль в перерождении тканей печени играют хронические гепатиты, диабет и

окислительный стресс, повреждающие ДНК и провоцируя неконтролируемый рост опухолевых клеток [1].

Партанатоз представляет собой механизм программируемой клеточной гибели, запускаемый гиперактивацией фермента PARP-1 в ответ на критические повреждения ДНК, окислительный стресс или гипоксию. Процесс характеризуется стремительным истощением энергетических ресурсов (NAD⁺ и АТФ) и накоплением полимеров поли (АДФ-рибозы), что вызывает выброс апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) из митохондрий в ядро для фрагментации генома независимо от каспаз [2]. В контексте онкологии этот путь вступает в конфликт с адаптационным фактором, индуцирующим гипоксию (HIF-1 α), в частности, если гипоксия обычно помогает опухоли выживать, то чрезмерная активация системы репарации через 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазу 1 (OGG1) может истощить клетку и спровоцировать партанатоз, преодолевая её защитные барьеры [3].

Цель. Определить содержание маркеров начальной стадии партанатоза (OGG1, HIF-1 α) в ткани печени у пациентов с циррозом печени и ГЦК.

Методы исследования. Объектом исследования являлись гомогенаты печени пациентов, полученные путём лапароскопической операции и биопсии, ткани печени, полученные при аутопсии, подвергшихся диагностике и лечению в стационарах г. Гродно и Гродненской области за период с 2015 по 2025 год.

Предметом исследования является концентрация (уровень) и диагностическая информативность маркеров партанатоза: фермента OGG1 и белка HIF 1 α в гомогенатах тканей, определенные методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

В общую выборку вошли 90 пациентов, в рамках исследования пациенты были распределены по 4-м морфологическим группам. Распределение по полу и возрасту было следующим: в группу сравнения включено 10 пациентов (5 мужчин и 5 женщин, средний возраст 66,5 \pm 3,82 года), в группу с изолированным циррозом – 30 человек (21 мужчин и 9 женщин, средний возраст 49,8 \pm 2,17 года), в группу с сочетанной патологией «цирроз+ГЦК» – 30 пациентов (27 мужчин и 3 женщин, средний возраст 63,4 \pm 1,78 года), в группу «ГЦК» – 20 пациентов (14 мужчин и 6 женщин, средний возраст 71,4 \pm 2,6 года). 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.

Статистическая обработка первичных данных осуществлялась в программной среде Microsoft Excel. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их 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 [3].

При сравнительном анализе уровня фермента OGG1 в исследовательских группах выявлена четкая динамика изменений в зависимости от морфологического состояния ткани печени (таблица 1).

Таблица 1 – Уровень фермента OGG1и белка HIF-1α (нг/мл) в ткани печени пациентов исследуемых групп (M±m)

Группы	n	Морфологическая характеристика	OGG1	HIF-1α
Группа равнения	10	Нормальная структура паренхимы	0,34±0,03	0,3±0,03
Цирроз	30	Узлы регенерации, выраженный фиброз	2,42 ± 0,14*	0,24±0,01
Цирроз-ГЦК	30	ГЦК на фоне узлового цирроза	3,70±0,26*	0,31±0,01
ГЦК	20	Злокачественная опухоль без фиброза	8,22±0,21*	0,31±0,01

* – достоверные различия с группой сравнения

В группе сравнения уровень OGG1 соответствовал физиологической норме, обеспечивая базовый уровень репарации ДНК. Наиболее высокий уровень OGG1 зафиксирован у пациентов ГЦК (4 группа), у которых уровень OGG1 увеличился в 24 раза, в сравнении с группой сравнения, достигнув пиковых значений ($p < 0,001$), что свидетельствовало об интенсивной активации механизмов эксцизионной репарации ДНК в ответ на критическое накопление окисленных оснований (OGG1) в опухолевой ткани.

Увеличение OGG1 в 11 раз было и в группе ГЦК на фоне цирроза печени ($p < 0,001$), что также было существенно выше, чем в группе сравнения, что может указывать на постепенное истощение репаративного потенциала клеток при длительном течении хронического фиброза.

Во 2 группе пациентов с циррозом печени увеличение OGG1 было в 7 раз, ($p < 0,001$), что указывало на наличие активации систем защиты клетки в ответ на хроническое воспаление и окислительный стресс.

При проведении сравнительного анализа показателей HIF-1α установлено отсутствие значимых отличий в концентрации белка HIF-1α во всех исследовательских группах. Концентрация данного маркера оставалась на уровне фоновых значений группы сравнения ($p > 0,05$), не демонстрируя ожидаемого роста даже в группах с ГЦК (3 и 4 группы).

Однако проводя анализ абсолютных значений HIF-1α внутри вариационных рядов пациентов 2-4 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 во 2 группе достигали 0,48 и 0,51 нг/мл у двух пациентов, что превышало средний показатель в 2 раза, во 2 и 3 группах они были равны 0,41 нг/мл у двух пациентов.

Данный факт свидетельствует о том, что зафиксированный ранее многократный подъем уровня фермента репарации OGG1 (с 0,34 до 8,22 нг/мл) в опухолевой ткани у большинства пациентов указывает на то, что активация систем репарации ДНК происходит по гипоксически-независимому пути, с другой стороны у части пациентов с высокими показателями HIF-1α (0,41; 0,48;

0,51 нг/мл) начальная стадия партанатоза связана с классическим ответом на гипоксию.

Выводы. Значительное увеличение показателя OGG1 в ткани печени пациентов при циррозе печени, циррозе-ГЦК и, особенно, при ГЦК подтверждает факт окислительного повреждения ДНК, играющего важную роль на начальной стадии партанатоза при злокачественной трансформации тканей печени.

HIF-1 α , 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 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цирроз печени и управление рисками осложнений / И. Г. Бакулин, И. А. Оганезова, Е. В. Скалинская, Е. В. Сказываева // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 8. – С. 963-968.
2. Herrmann, G. K. The Role of Poly (ADP-ribose) Polymerase in Nuclear and Mitochondrial Base Excision Repair / G. K. Herrmann, Y. W. Yin // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13, № 8. – P. 1195.
3. Small molecule inhibitor of OGG1 blocks oxidative DNA damage repair at telomeres and potentiates methotrexate anticancer effects / J. M. Baquero, C. Benítez-Buelga, V. Rajagopal [et al.] // Scientific Reports. – 2021 – Vol. 11, № 1. – P. 3490.

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ПОТРЕБЛЕНИИ ЭКСТРАКТА АСТРАГАЛА ОБНАЖЕННОГО

Кличханов Н. К., Сулейманова М. Н., Гаджиханова М. М.

*Дагестанский государственный университет
Махачкала, Россия*

Введение. Цереброваскулярные заболевания – распространенная неврологическая патология, обусловленная сосудистой дисфункцией головного мозга, Основным клиническим вариантом цереброваскулярных заболеваний является ишемический инсульт (ИИ). Ежегодно в мире регистрируется около 12 млн новых случаев, из которых на ИИ приходится 62,4% [1]. ИИ запускает сложные патофизиологические события, включая эксайтотоксичность,

окислительный стресс (ОС), нейровоспаление и апоптоз, приводящие к повреждению мозга. Единственный одобренный метод лечения острого ИИ является тканевой активатор плазминогена, однако узкое терапевтическое окно и риски ограничивают его применение. Растительные экстракты рассматривают как перспективные нейропротекторы при ишемически-реперфузионном повреждении благодаря их стабильности и минимальным побочным эффектам [2]. Результаты исследований показывают, что экстракты астрагала перепончатого (*Astragalus mongholicus*), содержащие широкий круг биоактивных соединений, достоверно уменьшают ишемическое повреждение, улучшают неврологические исходы и снижают уровень маркеров ОС как на острой, так и на хронической стадиях ишемии [3].

Цель. Оценка способности сухого экстракта астрагала обнаженного (*Astragalus denudatus* Steven), произрастающего в Дагестане, предотвращать развитие ОС в головном мозге крыс при экспериментальной церебральной ишемии.

Методы исследования. Эксперименты выполнены на 4-х месячных крысах массой 230-250 г. Для моделирования субтотальной ишемии головного мозга использовали последовательное перекрытие сонных артерий [4]. Сначала перевязывали правую сонную артерию, а спустя неделю – левую. Крыс выводили из эксперимента на третьи сутки после окклюзии левой сонной артерии. Все манипуляции осуществляли под общей анестезией (золетил+ксиланит). Животные были распределены на три группы по 8 особей в каждой: (1) ложнопериованные (контроль), (2) крысы с хронической церебральной ишемией, (3) крысы с ишемией мозга на фоне приема экстракта из корней астрагала обнаженного. Особи из третьей группы, начиная за три дня до первой операции и вплоть до декапитации, ежедневно однократно вместе с кормом получали экстракт астрагала в дозе 50 мг/кг. Биологически активные вещества из корней астрагала обнаженного экстрагировали 70%-ным этиловым спиртом. Экстрагент удаляли вакуумной сушкой при 45°C.

Для оценки состояния ОС в нервной ткани на субклеточном уровне из коры головного мозга крыс выделяли синапсосомы. В синапсосомах определяли ключевой маркер перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид (МДА). В мембранной фракции синапсосом оценивали степень окислительной модификации белков путем определения карбонильных и тиоловых групп. В синаптоплазме определяли состояние неферментативного и ферментативного звеньев антиоксидантной защиты. Уровень восстановленного глутатиона (GSH) и активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГР) определяли спектрофотометрическим методом.

Результаты и их обсуждение. Хроническая ишемия достоверно не оказала влияния на уровень МДА в синапсосомах. Курсовое введение астрагала обнаженного с последующей ишемией снижало содержание МДА в синапсосомах на 21% относительно контроля. При ишемии уровень карбонильных групп повышался на 38%, тогда как предварительный прием экстракта полностью предотвращал образование карбонильных производных

белков в мембранах синапсом. Содержание SH-групп в белках мембран синапсом значимо не изменялось ни при изолированной ишемии, ни при ишемии на фоне приема экстракта.

Уровень GSH в синапсом достоверно не изменялся при ишемии, но на фоне предварительного введения экстракта астрагала отмечалась тенденция к его повышению. Активность СОД при хронической ишемии снижалась на 34,2% относительно контроля, тогда как курсовой прием экстракта повышал ее в 3,8 и 2,5 раза относительно ишемии и контроля соответственно. Активность ГПО при ишемии падала в 2,8 раза, а на фоне приема экстракта возрастала в 4,5 раза относительно ишемии и в 1,6 раза относительно контроля. Столь выраженное снижение активности СОД и ГПО при невысоком окислительном повреждении липидов и белков мембран синапсом при ишемии может указывать на снижение генерации АФК в мозге и сопряжённую адаптацию антиоксидантной системы после ступенчатой ишемии мозга. Согласно данным Бонь и соавт. [4] при ступенчатой двусторонней перевязке обеих общих сонных артерий с интервалом в 7 суток морфологические изменения нейронов теменной коры и гиппокампа минимальны по сравнению с ишемией, моделируемой с интервалом 1 и 3 суток. Авторы заключили, что увеличение интервала между перевязками способствует более эффективной адаптации нейронов к гипоксии.

В отличие от изолированной ишемии, при ишемии на фоне введения экстракта астрагала снижается содержание маркеров окислительной деструкции, а активность СОД и ГПО значительно возрастает. Таким образом, экстракт астрагала обнаженного уменьшает окислительную модификацию липидов и белков синапсом при ишемии за счёт существенного повышения активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Повышение активности антиоксидантных ферментов экстрактом астрагала, вероятно, обусловлено стимуляцией транскрипции и экспрессии антиоксидантных ферментов при участии фактора транскрипции Nrf2. Астрагалозид IV, входящий в составе экстракта, усиливает взаимодействие между Keap1 и фосфорилированием p62, что ведет к накоплению Nrf2 в ядре и экспрессии антиоксидантных ферментов [5, 6].

Выводы.

1. Ступенчатая хроническая церебральная ишемия у крыс в использованной модели не приводит к развитию ОС на уровне синаптических окончаниях нейронов коры головного мозга.

2. Курсовое введение экстракта из корня астрагала обнаженного до и во время ишемии эффективно уменьшает окислительную модификацию липидов и белков синапсом счёт выраженной активации ферментативного звена антиоксидантной системы, что свидетельствует на его нейропротекторном потенциале.

ЛИТЕРАТУРА

1. Post-stroke cognitive impairments and responsiveness to motor rehabilitation: a review / J. L. VanGilder, A. Hooyma, D. S. Peterson, S. Y. Schaefer // *Curr. Phys. Med. Rehabil. Rep.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 461-468.
2. Yang, J. Natural herbal extract roles and mechanisms in treating cerebral ischemia: A systematic review / J. Yang, B. Yu, J. Zheng // *Front. Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1-15.
3. Neuroprotective efficacy of *Astragalus mongholicus* in ischemic stroke: antioxidant and anti-inflammatory mechanisms / Y. Hong, G. Ko, Y. J. Jeon [et al.] // *Cells.* – 2025. – Vol. 14, № 2. – Art. 117.
4. Бонь, Е. И. Сравнительный анализ морфологических нарушений нейронов теменной коры и гиппокампа крыс при различных видах экспериментальной ишемии головного мозга / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович // *Оренбургский медицинский вестник.* – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 29-36.
5. Astragaloside IV mitigates cerebral ischaemia-reperfusion injury via inhibition of P62/Keap1/Nrf2 pathway-mediated ferroptosis / L. Wang, C. Liu, L. Wang, B. Tang // *Eur. J. Pharmacol.* – 2023. – Vol. 944. – Art. 175516.
6. The antioxidant action of *Astragali radix*: its active components and molecular basis / J. Yao, T. Peng, C. Shao [et al.] // *Molecules.* – 2024. – Vol. 29, № 8. – P. 1-23.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА СУКЦИНАТА И ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА БРОМИДА НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Крылова И. Б., Селина Е. Н., Шабанов П. Д.

*Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Россия*

Введение. Не смотря, на то, что часто профессиональная деятельность человека, а также многочисленные патологические состояния организма сопровождаются кислородной недостаточностью, в настоящее время в арсенале клиницистов имеется ограниченный выбор фармакологических препаратов, обладающих антигипоксической активностью. Это определяет актуальность поиска новых соединений и путей совершенствования уже имеющихся препаратов, повышающих адаптацию и устойчивость к гипоксическому воздействию и/или ускоряющих восстановление после гипоксической атаки.

К числу лекарственных препаратов, обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью, относится Метапрот (бемитил). Он представляет собой этилтиобензимидазола гидробромид моногидрат. Одним из механизмов его действия является поддержание морфофункциональной целостности митохондрий, что обеспечивает сохранение сопряженности митохондриального окисления и фосфорилирования и поддержание энергообеспечения клеток в условиях недостатка кислорода.

Усиление эффективности вещества с известными свойствами можно достичь либо путем создания комплексного препарата на его основе, либо путем модификации молекулы действующего вещества. Для этих целей неоднократно использовали янтарную кислоту или сукцинат [1]. Наиболее известным примером такой модификации является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), созданный по аналогии с эмоксипином на основе 3-оксипиридина путем добавления сукцината, и его аналоги мексикор, нейрокс, мексиприм, церекард, армадин. Интерес к сукцинату, как к компоненту препаратов с антигипоксическими свойствами, увеличился после детального изучения сукцинатных рецепторов SUCNR1 [2]. Высказано предположение, что они являются перспективной мишенью для терапевтического воздействия [3, 4], а их агонист сукцинат вероятно может усиливать антигипоксический эффект противогипоксических препаратов.

На основе бемитила было получено два соединения путем введения в его молекулу одного (БС-1) или двух (БС-2) сукцинатов.

Цель. Сравнительное изучение антигипоксической активности этилтиобензимидазола сукцината (бемитил-сукцината) и этилтиобензимидазола бромида (бемитила) на модели острой гемической гипоксии у мышей.

Методы исследования. Эксперимент выполнен на белых нелинейных мышцах-самцах массой 25-30 г, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и еде. После окончания карантинного периода мыши были рандомно разделены на 6 групп: 1) контроль, n=30, 2) бемитил (Б) 50 мг/кг, n=9, 3) Б 100 мг/кг, n=9, 4) бемитил-сукцинат-1 (БС-1) 50 мг/кг, n=14, 3) БС-1 100 мг/кг, n=8, 4) бемитил-сукцинат-2 (БС-2) 50 мг/кг, n=14, 6) БС-2 100 мг/кг, n=7. Острую гемическую гипоксию моделировали внутрибрюшинным (в/бр) введением нитрита натрия в дозе 230 мг/кг. БС-1 растворяли в физиологическом растворе при слабом нагревании, а Б и БС-2 – в физиологическом растворе с добавлением одной капли ТВИН-80. Препараты вводили однократно в/бр за 60 минут до введения нитрита натрия и последующего тестирования. Контрольные животные получали физиологический раствор в объеме 0,3 мл. Оценивали продолжительность жизни мышей после введения нитрита натрия.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные представлены на рисунке 1.

В контрольной группе продолжительность жизни мышей составляла $17,30 \pm 0,26$ мин. Во всех экспериментальных группах кроме БС-2 100 мг/кг продолжительность жизни достоверно увеличивалась на 24-34% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Эффективность БС-2 в обеих дозах была несколько ниже, чем БС-1, что свидетельствует о том, что увеличение количества сукцината в молекуле не привело к усилению антигипоксической активности. Сравнение эффектов БС-1 и БС-2 с Б позволяет сделать вывод о том, что в условиях данного эксперимента сукцинат не играл существенной роли в формировании антигипоксической защиты, которая в первую очередь определялась молекулой

этилтиобензимидазола. Аналогичная закономерность была выявлена нами ранее при сравнении антигипоксического эффекта Б и БС-2 на моделях нормобарической гипоксии [5]. Отсутствие усиления общего противогипоксического эффекта наблюдали и при исследовании солей гутимины и амтизола с янтарной кислотой [6].

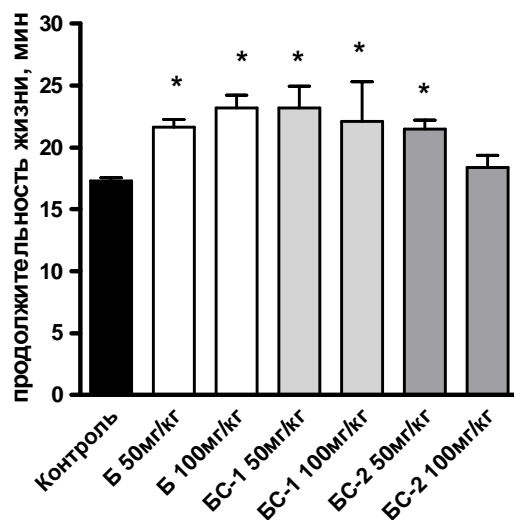


Рисунок 1 – Влияние бемитила и бемитил-сукцината на продолжительность жизни мышей в условиях острой гемической гипоксии

* – различия с контрольной группой статистически достоверны при $p < 0,05$

Б – бемитил, БС-1 – бемитил-сукцинат с одним сукцинатом в молекуле,

БС-2 – бемитил-сукцинат с двумя сукцинатами в молекуле

Можно также отметить, что растворимость соединения БС-1 в физиологическом растворе была выше, чем у БС-2, что может быть связано с меньшей кислотностью раствора БС-1 по сравнению с БС-2.

Выводы. Соединения БС-1 и БС-2 обладают антигипоксической активностью, сравнимой с активностью Б. Таким образом присутствие одного или двух сукцилатов в молекуле этилтиобензимидазола не увеличивает его антигипоксический потенциал при однократном введении в условиях гемической гипоксии. Возможно, при увеличении кратности введения препаратов можно достичь такой концентрации сукцилата в организме, которой будет достаточно для активации SUCNR1 рецепторов и усиления защиты от гипоксического воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарубина, И. В. Антигипоксические и антиоксидантные эффекты экзогенной янтарной кислоты и аминокислотных сукцилатсодержащих антигипоксантов / И. В. Зарубина, М. В. Лукк, П. Д. Шабанов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 3. – С. 313-317.
2. Atallah, R. Succinate at the crossroad of metabolism and angiogenesis: roles of SDH, HIF1 α and SUCNR1 / R. Atallah, A. Olschewski, A. Heienemann // Biomedicine. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. 3089.

3. Ким, А. Е. Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем / А. Е. Ким, Е. Б. Шустов, В. П. Ганапольский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2024. – Т. 15, № 1. – С. 7-22.

4. Приходько, В. А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II / В. А. Приходько, Н. О. Селизарова, С. В. Оковитый // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, № 3. – С. 62-69.

5. Антигипоксические свойства 2-этилтиобензимидазола сукцината / Е. Н. Селина, М. В. Кожурин, А. И. Воейков [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2025. – Т. 23, № 3. – С. 287-293.

6. Лукк, М. В. Антиоксидантные свойства аминотиоловых и триазининдоловых антигипоксантов / М. В. Лукк, И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, Вып. 1-2, ч. 1. – С. 2255-2263.

ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ НА ПАЦИЕНТОВ С ТРАНЗИТОРНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ АМНЕЗИЕЙ

Кузнецов В. И., Солкин А. А.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет
Витебск, Беларусь*

Введение. Использование гипоксических факторов в медицине восходит к античным трудам Гиппократ и Парацельса, рассматривавших горный климат как комплексный метод физиологической стимуляции организма. В современной клинической практике механизмы высокогорной адаптации воспроизводятся как в гипобарических условиях, так и методом интервальной нормобарической гипоксии. Данная работа является продолжением серии исследований по комплексной терапии с использованием адаптации к гипоксии при пароксизмальных и сосудистых заболеваниях нервной системы. В настоящем исследовании применялся метод интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГ) у пациентов с транзиторной глобальной амнезией (ТГА) [1].

Цель. Оценить влияние адаптации к гипоксии на пациентов с транзиторной глобальной амнезией.

Методы исследования. Интервальная нормобарическая гипокситерапия была применена у 8 пациентов с транзиторной глобальной амнезией в возрасте от 56 до 72 лет. Контролем служили 11 пациентов сопоставимых по полу, возрасту и форме заболевания пациентов, получавших медикаментозную терапию. Для постановки диагноза ТГА использовались критерии Каплана и Ходжеса-Варлоу [2]. Всем пациентам было проведено нейровизуализационное исследование (КТ или МРТ головного мозга), ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование сосудов головного мозга, исследование глазного дна.

Методика ИНГ состояла в следующем: в течение 5 минут пациенты вдыхали гипоксическую газовую смесь, содержащую 10-12% кислорода в азоте при нормальном атмосферном давлении. Затем следовал 5-минутный интервал, во время которого пациенты дышали атмосферным воздухом (содержание кислорода 20,9%). Один сеанс ИНГ включал 6 циклов дыхания гипоксической газовой смесью с указанными выше нормоксическими интервалами. Общее время гипоксического воздействия составляло 30 минут. Курс лечения состоял из 12-15 сеансов, которые проводили ежедневно. Получение нормобарической гипоксической газовой смеси с регулируемой концентрацией кислорода осуществляли на мембранной газоразделительной установке волоконного типа фирмы «Био-Нова-204». Перед проведением курса ИНГ всем пациентам проводили гипоксический тест с целью выявления непереносимости гипоксии.

У пациентов с ТГА проводили регистрацию ЭЭГ с применением спектрального анализа на компьютерном электроэнцефалографе Нейрон-Спектр-4/ВП. Применяли международную систему установки электродов «10-20%» в 16 монополярных отведениях. Анализировали спектрально-мощностные характеристики ЭЭГ по основным биоэлектрическим ритмам коры головного мозга. Обследование проводили в динамике курса лечения.

Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0.

Результаты и их обсуждение. Проведенный всем пациентам с транзиторной глобальной амнезией перед процедурой ИНГ гипоксический тест ни у одного из них не выявил симптомов индивидуальной непереносимости кислородной недостаточности, которые потребовали бы отмены гипокситерапии.

Основным сопутствующим фактором у обследованных пациентов с транзиторной глобальной амнезией (более 60% случаев) оказалась артериальная гипертензия, в 36% случаев сочетавшаяся с атеросклеротическим поражением экстра- и интракраниальных артерий без гемодинамически значимых нарушений.

Пациенты с ТГА, получавшие курс ИНГ, отмечали уже к середине курса терапии уменьшение степени выраженности головных болей, головокружения, происходила нормализация артериального давления.

При визуальном анализе ЭЭГ у пациентов с ТГА отмечались изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде снижения функционального состояния коры. У 28% обследованных пациентов наблюдалось повышение реактивности стволовых структур мозга и ирритативные изменения на диэнцефальном уровне. У 15% пациентов на записи ЭЭГ регистрировалась ЭКГ, что косвенно свидетельствовало о сосудистом характере изменения электрогенеза.

Изучение основных спектрально-мощностных характеристик ЭЭГ у пациентов с ТГА показало, что в первые сутки уменьшается активность альфа-ритма и увеличивается мощность медленноволновой активности (дельта-ритма).

При применении ИНГ у пациентов с ТГА к концу лечения имеется тенденция к усилению спектральной мощности в альфа-диапазоне в задне-лобных и височных отведениях, а также наблюдается достоверное уменьшение мощности медленноволновой активности в дельта-диапазоне от лобных отведений.

Выводы. Таким образом, применение интервальной нормобарической гипокситерапии в комплексном лечении ТГА имеет дальнейшие перспективы. На фоне ИНГ у пациентов с ТГА происходит улучшение субъективной симптоматики, а также имеется тенденция к улучшению функции биоэлектрической активности головного мозга: усиливается спектральная мощность быстроволновой активности, уменьшается мощность медленноволновой активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов, В. И. Механизмы терапевтического действия интервальной гипоксической тренировки у больных с транзиторными ишемическими атаками на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза / В. И. Кузнецов, Н. Н. Белявский // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия : докл. Междунар. акад. проблем гипоксии / под ред. Р. Б. Стрелкова. – Москва, 2005. – Т. 4. – С. 48-54.
2. Мартынова, О. О. Транзиторная глобальная амнезия как клиническое проявление одностороннего инфаркта гиппокампа. Описание клинического случая / О. О. Мартынова, В. В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 6. – С. 95-100.

МИКРОРЕОЛОГИЯ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ШИРИНА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ КАК МАРКЕР КИСЛОРОДОТРАНСПОРТНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Луговцов А. Е.¹, Зинчук В. В.², Муравьев А. В.³, Мольдон П. А.¹,
Умеренков Д. А.¹, Максимов М. К.¹, Приезжев А. В.¹

¹Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
Москва, Россия

²Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь

³Ярославский государственный педагогический университет
имени К.Д.Ушинского
Ярославль, Россия

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из самых распространённых причин смертности во всём мире, в том числе внезапной. Более 6% смертей в мире вызваны этим заболеванием, а распространённость заболевания, например, в России, приближается к 9%. Это заболевание характеризуется снижением сократительной функции сердца и системной гипоксией, связанной с недостаточной перфузией органов и тканей в

состоянии покоя или под физической активностью в результате нарушения кислородотранспортной функции крови. ХСН характеризуется задержкой жидкости в организме и её накоплением в мягких тканях, что приводит к снижению переносимости физической активности, появлению отёков и одышки. Тяжесть ХСН определяется функциональным классом (ФК) от I до IV, который показывает, насколько ограничена физическая активность пациента [1]. Общее состояние человеческого организма зависит от микроциркуляции крови, которая в свою очередь определяется микрореологическими параметрами – агрегационными свойствами эритроцитов и тромбоцитов, а также деформируемостью эритроцитов [2], распределением клеток по размеру и деформациям. На данный момент нет полной информации об изменениях свойств эритроцитов при различном ФК ЗСН [1].

Цель. Исследовать изменение микрореологических свойств крови (агрегация и деформируемость эритроцитов, агрегация тромбоцитов, распределение эритроцитов по размерам и способности к деформации в сдвиговом потоке) при ХСН в зависимости от ФК. Изучить взаимосвязь между индикаторами RDW-CV и параметрами деформируемости и агрегации эритроцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Проверить гипотезу о взаимосвязи ширины распределения эритроцитов по размеру с уменьшением толерантности к физической активности [2].

Методы исследования. Для оценки свойств крови было проведено комплексное исследование для 69 пациентов с ХСН и 18 практически здоровых добровольцев. Все пациенты проходили тест с 6-минутной ходьбой для определения ФК. Участники исследования прошли стандартные клинические тесты, были выполнены измерения микрореологических свойств крови. Микрореология крови измерялась *in vitro* с использованием методов диффузного рассеяния света [2], дифрактометрии, турбидиметрии, оценки размера эритроцитов и параметров распределения деформируемости выполнялись с помощью лазерной эктацитометрии на влажных мазках и микроскопии суспензий эритроцитов в микрофлюидных каналах с использованием алгоритмов машинного обучения.

Результаты и их обсуждение. Было проведено комплексное исследование изменений микрореологических параметров при ХСН в зависимости от ФК. Были получены микрореологические профили пациентов с ХСН для разного ФК заболевания. Показано, что ХСН приводит к изменениям в микрореологических свойствах крови: увеличению агрегации эритроцитов и тромбоцитов, а также снижению деформируемости эритроцитов. Степень изменений микрореологических параметров связана с ФК ХСН. Пациенты с ХСН продемонстрировали достоверно более высокие значения RDW-CV. Регрессионный анализ показал, что ширина распределения эритроцитов не связана с нарушенной деформируемостью эритроцитов у пациентов с ХСН, но, вероятно, связана с повышенной агрегацией эритроцитов в микроциркуляторном ложе.

Выводы. Повышенный уровень RDW-CV ассоциирован с усилением спонтанной агрегации эритроцитов у пациентов с ХСН, что свидетельствует о возможной причинно-следственной роли анизоцитоза в нарушении микроциркуляции [3]. RDW-CV может рассматриваться не только как маркер сердечно-сосудистой патологии, но и как потенциальная терапевтическая и прогностическая мишень для улучшения микрореологии крови при ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 25-15-00172.

ЛИТЕРАТУРА

1. Связь изменений микрореологии крови, системы гемостаза и функционального статуса пациентов с хронической сердечной недостаточностью: обоснование и протокол исследования / Н. А. Миронов, А. В. Приезжев, А. Н. Свешникова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 79-83.
2. Optical assessment of alterations of microrheologic and microcirculation parameters in cardiovascular diseases / A. E. Lugovtsov, Y. I. Gurfinkel, P. B. Ermolinskiy [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2019. – Vol. 10, № 8. – P. 3974-3986.
3. Связь ширины распределения эритроцитов с параметрами их агрегации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. А. Миронов, Н. А. Каранадзе, Е. С. Красильникова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2026. – Т. 21, № 1. – С. 68-74.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОТВЕТА КРОВИ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ NO-ТЕРАПИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Мартусевич А. К.^{1,2}, Соловьева А. Г.¹, Ковалева Л. К.³

¹*Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского
Нижний Новгород, Россия*

²*Нижегородский государственный агротехнологический университет
имени Л. Я. Флорентьева*

³*Кубанский государственный медицинский университет
Краснодар, Россия*

Введение. Известно, что термическая травма вызывает обширный комплекс функционально-метаболических сдвигов, выраженность которых непосредственно зависит от особенностей ожога [1-3]. Это обуславливает сложность алгоритмов их патогенетической коррекции и необходимость учета многочисленных структурно-функциональных нарушений [2, 3]. Наличие выраженного окислительного стресса, непосредственно выступающего в качестве механизма первичной и вторичной деструкции клеточных элементов, вызванной воздействием термической фактора, предопределяет целесообразность направленной коррекции сдвигов свободнорадикальных процессов. В настоящее время практически единственным способом

купирования нарушений окислительного метаболизма является применение синтетических соединений с антиоксидантной активностью, тогда как возможности использования экзогенного NO, обладающего при небольших концентрациях антиоксидантными свойствами, раскрыты недостаточно полно.

Цель. Сравнительная оценка состояния окислительного метаболизма плазмы крови крыс с контактным термическим ожогом при экспериментальной терапии различными источниками оксида азота (II).

Методы исследования. Доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование проведено на 50 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой от 200 до 250 грамм. Животные были разделены на 5 групп, состоящих из 10 особей, по методу «конвертов». Группа группа 1 – интактная (без каких-либо манипуляций), группы 2, 3, 4 и 5 – со смоделированной термической травмой в форме контактного термического ожога. Животные группы № 2 (контрольная) не получали каких-либо лечебных процедур. Крысам 3-й группы на протяжении 10 последовательных дней после нанесения ожога, выполняли 1-минутные ингаляции монооксида азота (20 ppm), животным 4-й группы в аналогичном режиме ежедневно производили внутрибрюшинное введение водного раствора глутатион-содержащего динитрозильного комплекса железа (ДНКЖ) в 0,9% растворе хлорида натрия, в концентрации 0,45 мМ. Крысы 5-й группы получали комбинацию двух указанных воздействий. Для исследования баланса про- и антиоксидантных систем в плазме крови изучали интенсивности перекисного окисления липидов, общую активность антиоксидантных систем, определяли уровень малонового диальдегида. Расчеты проводили при использовании программ MS Office 2013, «Statistica», v. 10.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у крыс при моделировании контактного термического ожога имеет место крайне выраженное усиление генерации свободных радикалов в плазме крови, о чем свидетельствует повышение соответствующего параметра Fe-индуцированной биохемилюминесценции у животных контрольной группы относительно интактных (на 67,5%; $p < 0,01$). Применение всех изученных режимов терапии способствовало стабилизации уровня липопероксидации на более низком уровне по сравнению с крысами, которым воспроизводили ожоговую травму ($p < 0,05$).

Вторым компонентом анализа служила общая антиоксидантная активность плазмы крови животных. Выявлено, что у крыс контрольной группы данный параметр снижен на 47,3% относительно здоровых животных ($p < 0,05$). Показано, что все тестируемые факторы способствовали увеличению антиоксидантной активности биожидкости. Так, монокомпонентная терапия (как в варианте ингаляций NO, так и при инъекционном введении ДНКЖ) позволяет достичь уровня антиоксидантного потенциала, характерного для крыс интактной группы (нарастание в 1,61 и 1,64 раза относительно животных контрольной группы; $p < 0,05$ для обоих случаев). В то же время комбинирование этих воздействий обеспечивает потенцирование действия, приводя к увеличению общей антиоксидантной активности биожидкости по

сравнению как со здоровыми, так и не получавшими лечения крысами (на 23,0% и 133,2% соответственно; $p < 0,05$ для обоих случаев).

Установлено, что у животных с термической травмой имело место выраженное нарастание концентрации малонового диальдегида по сравнению с уровнем, характерным для здоровых крыс (+103,1%; $p < 0,05$). В остальных группах наблюдали более низкую концентрацию метаболита относительно уровня животных контрольной группы ($p < 0,05$), при этом она статистически значимо превышала значения, характерные для интактных крыс, лишь при внутривенном введении раствора ДНКЖ (на 49,0%; $p < 0,05$).

Выводы. Продемонстрировано, что применение монооксида азота вне зависимости от формы введения обеспечивает условия для ускоренного и более полного купирования явлений окислительного стресса, индуцированных формированием ожоговой болезни в условиях экспериментальной модели. В то же время каждый из изученных режимов NO-терапии имеет свои характерные особенности: ингаляционный вариант оказывает наиболее оптимальное влияние на протеом биосреды, применение физиологического донора соединения в максимальной степени нормализует органо-минеральный гомеостаз, а их комбинация позволяет достичь наиболее существенной стимуляции антиоксидантных систем плазмы крови животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности функционально-метаболической адаптации организма в условиях травматического стресса / А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьева, А. А. Мартусевич, П. В. Перетягин // Медицинский альманах. – 2012. – № 5. – С. 175-178.
2. Jeschke, M. G. Burns in children: standard and new treatments / M. G. Jeschke, D. N. Herndon // Lancet. – 2014. – Vol. 383, № 9923. – P. 1168-1178.
3. The pathogenesis of burn wound conversion / V. Singh, L. Devgan, S. Bhat, S. M. Milner // Ann Plast Surg. – 2007. – Vol. 59, № 1. – P. 109-115.

КОНЦЕПЦИЯ «УНИВЕРСАЛЬНОГО БИОХИМИЧЕСКОГО СЕНСОРА» В РЕЦЕПЦИИ СИГНАЛОВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ БИОРАДИКАЛАМИ (НА ПРИМЕРЕ ХОЛОДНОЙ АТМОСФЕРНОЙ ПЛАЗМЫ)

Мартусевич А. К.^{1,2}, Каширина А. О.¹, Соловьева А. Г.¹

¹Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского

²Нижегородский государственный агротехнологический университет
имени Л. Я. Флорентьева
Нижний Новгород, Россия

Введение. Многочисленные исследования в области плазменной биомедицины показывают, что воздействие холодной плазмы на клетки, ткани и организм опосредовано образованием активных форм кислорода и азота.

Среди них перекись водорода, гидроксильный радикал, озон, синглетный кислород, супероксид-анионный радикал, атомарный кислород, монооксид азота, пероксинитрит, нитрит и другие [1, 2]. Эти соединения обычно подразделяются на короткоживущие и долгоживущие, при этом в пул последних входят также окисленные формы белков, ДНК и липопротеинов. Однако долгое время вопрос о конкретном участии каждого из этих изданий оставался открытым.

Согласно литературным данным, центральным звеном метаболической сенсорной системы – биосенсора для холодной плазмы является перекись водорода, которая опосредует многие другие внешние воздействия на клетку. С другой стороны, другие исследователи сообщали о значительной роли атомарного кислорода, синглетного кислорода, озона, гипохлорита и других химически активных молекул в реализации эффектов холодной плазмы. Такое разнообразие мнений обусловлено, на наш взгляд, появлением всех возможных активных форм кислорода и азота при обработке биологических объектов холодной плазмой и их интеграцией в единый молекулярный каскад. Анализ физико-химических основ этого многогранного процесса позволил нам сформировать интегральную схему восприятия клеткой излучения плазмы и передачи этого сигнала различным внутриклеточным структурам, включая молекулы ДНК и белки (рисунок 1).

Цель. Изучение наличия и особенностей окислительного стресса у спортсменов в сравнении с не тренирующимися людьми с помощью современных методов биохимической диагностики.

Результаты и их обсуждение. Воздействие холодной плазмы, которая вносит энергию в биосистему для ионизации эндогенных молекул, в гетерогенной среде приводит к образованию широкого спектра активных форм кислорода (верхняя ветвь схемы), основными представителями которых являются в данном случае это гидроксильный радикал, озон и синглетный кислород (рисунок 1).

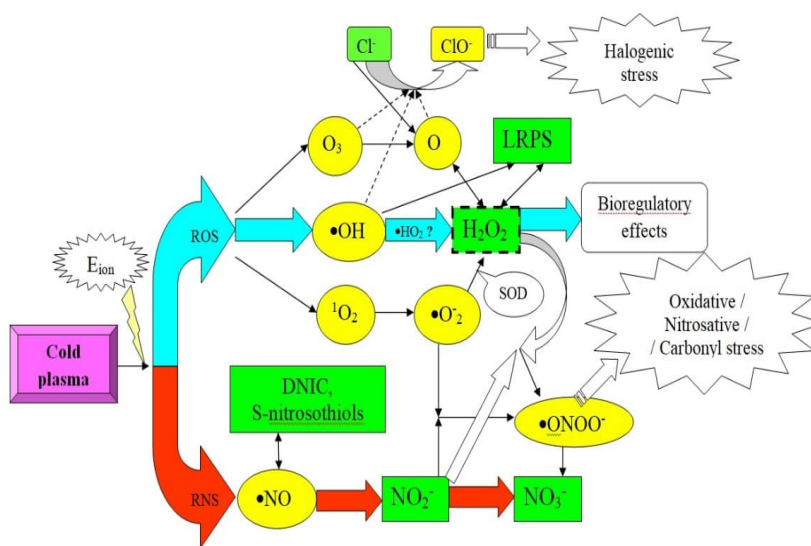


Рисунок 1 – Молекулярные каскады, индуцированные холодной плазмой

Озон разлагается с образованием атомарного кислорода, гидроксильный радикал димеризуется в перекись водорода (в качестве промежуточной стадии этого процесса может происходить образование гидроксония), а синглетный кислород образует супероксидный радикал. Кроме того, атомарный кислород способен окислять галогениды (в частности, Cl^-) до их кислородсодержащих производных (ClO^- , соответственно, которые могут создавать напряжение галогенирования) или взаимодействовать с водой с образованием перекиси водорода. Интересно, что второй процесс может быть обратимым. Известно, что озон также обладает способностью насыщать кислородом галогениды. В свою очередь, супероксид-анион-радикал под действием супероксиддисмутазы также превращается в H_2O_2 . Таким образом, весь каскад АФК-зависимых реакций объединяется в единую точку – относительно стабильную перекись водорода. В то же время долгоживущие активные формы белков могут выступать в качестве своеобразного депо для этого соединения. На наш взгляд, именно перекись водорода обеспечивает реализацию биорегуляторного эффекта холодной плазмы.

Вторая ветвь молекулярного сенсора для холодной плазмы связана с образованием активных форм азота и запускается за счет образования наиболее универсального из них – оксида азота, который может накапливаться в виде эндогенных осаждающих соединений (S-нитрозотиолов, динитрозил железа комплексы с различными лигандами – глутатионом, серином или белком). Вторым, более предпочтительным сценарием является образование нитрита из NO , который, взаимодействуя с супероксид-анионом или пероксидом водорода, обеспечивает синтез пероксинитрита, обладающего высоким окислительным потенциалом и, вероятно, реализующего токсические эффекты холодной плазмы. Это создает условия для развития, индуцированного плазмой окислительного, азотистого или карбонилирующего стресса. Наконец, как нитрит, так и пероксинитрит могут быть преобразованы в стабильные и низкоактивные нитрат-ионы, что можно рассматривать как конечную точку процесса.

Выводы. Установлено, что обработка биологических объектов холодной плазмой, активируя специфические молекулярные механизмы, обеспечивает трансформацию функционирования клеток и тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cold Argon Atmospheric Plasma for Biomedicine: Biological Effects, Applications and Possibilities / A. K. Martusevich, A. V. Surovegina, I. V. Bocharin [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – Art. 1262.
2. Some Beneficial Effects of Inert Gases on Blood Oxidative Metabolism: In Vivo Study / A. Martusevich, A. Surovegina, A. Popovicheva [et al.] // *BioMed Research International*. – 2022. – Vol. 2022. – Art. 5857979.

ОСОБЕННОСТИ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА КРОВИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ

Мартусевич А. К.^{1,2}, Каширина А. О.¹, Карузин К. А.¹

¹Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского

²Нижегородский государственный агротехнологический университет
имени Л. Я. Флорентьева
Нижний Новгород, Россия

Введение. Влияние интенсивных и продолжительных физических нагрузок на организм, испытываемое профессиональными спортсменами, также может провоцировать формирование и прогрессирование окислительного стресса [1, 2]. С другой стороны, в литературе представлены противоречивые данные на этот счет. Ряд исследователей фиксируют наличие рассматриваемого синдрома [1, 3], тогда как в других работах показано протективное действие физических нагрузок в отношении эндогенных и экзогенных оксидантов [2].

Цель. Изучение наличия и особенностей окислительного стресса у спортсменов в сравнении с не тренирующимися людьми с помощью современных методов биохимической диагностики.

Методы исследования. В исследовании принимали участие квалифицированные спортсмены – представители циклических видов спорта (лыжные гонки, гребля академическая, велоспорт, легкая атлетика, спортивное ориентирование) в количестве 262 человек, имеющие спортивное звание (от кандидата в мастера спорта России до мастера спорта международного класса). Возраст обследуемых спортсменов находился в пределах от 19 до 29 лет. Кроме того, в качестве контроля использовали данные обследования практически здоровых нетренированных добровольцев (n=35). Все испытуемые перед включением в исследование подписывали бланк информированного согласия.

Содержание 8-изопростана в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи набора «8-isoprostane ELISA» фирмы «USBiological» (США). Количественное определение окисленных липопротеинов низкой, плотности проводили методом «конкурентного» иммуноферментного анализа в микропланшетном формате. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови оценивалась по ингибированию аутоокисления адреналина [3]. Метод определения активности глутатионпероксидазы основывался на ее способности катализировать реакцию взаимодействия восстановленного глутатиона с гидроперекисью трет-бутила, а глутатионредуктазы – на ее способности катализировать НАДФН-зависимое восстановление окисленного глутатиона. Определение альфа- и бета-каротина, а также альфа- и гамма-токоферолов осуществляли по методике Е. А. Мойсенок с соавт. (2009). Определение уровня тканеспецифичных антиоксидантов крови проводили методом хроматомасс-спектрометрии по технологии, описанной

А. В. Григорьевым (2005) и Н. Л. Бацуковой, Е. Р. Яремко (2015). Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 6.1 for Windows.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что абсолютное большинство параметров изучаемого компонента обмена веществ у квалифицированных спортсменов значительно отличаются от характерных для нетренированных лиц. Так, у регулярно тренирующихся людей был зафиксирован существенно более высокий уровень 8-изопростана в плазме крови и выявлено повышение его значения в 1,25 раза относительно группы сравнения ($p < 0,05$). В то же время уровень окисленных липопротеидов низкой плотности у профессиональных спортсменов оказался на 16% ниже, чем у нетренированных лиц ($p < 0,05$). Также о выраженной активации свободнорадикальных процессов у квалифицированных спортсменов свидетельствует динамика плазменной концентрации нетканеспецифичных неферментных антиоксидантов. В частности, уровень альфа- и гамма-токоферола у лиц, регулярно проводящих интенсивные физические тренировки находится на существенно более низких значениях по сравнению с нетренированными людьми. При этом наиболее значимо данная тенденция реализуется в отношении гамма-токоферола, концентрация которого у спортсменов снижается в 1,68 раза по сравнению с представителями группы сравнения, тогда как для альфа-токоферола отмечали уменьшение уровня лишь 1,23 раза ($p < 0,05$ для обоих показателей).

Интересно подчеркнуть, что имеет место не только абсолютное снижение уровня обоих токоферолов, но и снижение соотношения «уровень витамина Е / плазменная концентрация холестерина», которое у тренированных людей уменьшается в 1,25 раза по сравнению с представителями группы сравнения ($p < 0,05$). Аналогичные, но менее выраженные изменения были зафиксированы в отношении каротинов. Установлено, что у спортсменов уровень альфа-каротина в плазме крови снижается более существенно, чем плазменная концентрация бета-каротина (в 1,3 и 1,1 раза соответственно; $p < 0,05$ для обоих показателей). Плазменный уровень зеаксантина, ликопина и лютеина существенно снижен у спортсменов по сравнению с нетренированными людьми (до 1,9 раз; $p < 0,05$).

Выводы. Установлено, что у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта, имеют место признаки окислительного стресса, отмечаемые как по параметрам, характеризующим интенсивность свободнорадикальных процессов (уровень 8-изопростана, концентрация окисленных форм липопротеидов низкой плотности), так и состояние ферментного (активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы) и неферментного (концентрации токоферолов, каротина, ликопина, зеаксантина и лютеина) звеньев антиоксидантной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Окислительный стресс при занятиях физической культурой: методы диагностики и коррекции антиоксидантного статуса / Л. А. Калинин, Е. А. Стаценко, А. Г. Пономарева [и др.] // Вестник спортивной науки. – 2014. – № 1. – С. 31-35.
2. Перетягин, С. П. Молекулярно-клеточные механизмы трансформации гомеостаза биосистем активными формами кислорода и азота / С. П. Перетягин, А. К. Мартусевич, А. Ф. Ванин // Медицинский альманах. – 2013. – № 3. – С. 80-81.
3. Лабораторные методы оценки состояния антиоксидантной системы организма в процессе занятий спортом / Е. А. Стаценко, Т. В. Сережкина, М. П. Королевич, Е. В. Алькевич // Медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 73-75.

ТЕХНОЛОГИИ БИОКРИСТАЛЛОМНОГО АНАЛИЗА В ОЦЕНКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ

Мартусевич А. К.^{1,2,3}, Суровегина А. В.¹, Тащилин К. М.¹,
Бадянова В. С.¹, Реснянская В. В.¹

¹Нижегородский государственный агротехнологический университет
имени Л. Я. Флорентьева

²Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского
Нижний Новгород, Россия

³Вятский государственный агротехнологический университет
Киров, Россия

Введение. Исследования в области физики плазмы проводятся уже на протяжении длительного времени в России и за рубежом [1, 3]. В то же время биомедицинские аспекты действия холодной плазмы различного происхождения и состава рассмотрены существенно менее подробно. В первую очередь эти данные относятся к оценке клинических перспектив применения генераторов холодной плазмы [1], газовый поток от которых формируется в большинстве вариантов из атмосферного воздуха [3]. С другой стороны, эффекты именно самой холодной плазмы изучены лишь в единичных публикациях, преимущественно посвященных ее дезинфицирующим свойствам [3].

Цель. Оценка кристаллогенных свойств плазмы крови при обработке гелиевой холодной плазмой и неионизированным потоком гелия.

Методы исследования. В эксперименте были использованы образцы цельной крови здоровых добровольцев (n=10). Для осуществления воздействия нами была собрана специальная установка, позволяющая проводить непосредственную обработку образцов крови холодной плазмой. В данной установке использовали холодную плазму, генерированную за счет воздействия ВЧ-излучения на поток гелия в аппарате собственной конструкции. Продолжительность воздействия составляла 1 и 3 мин. Для проведения эксперимента образцы крови делили на 5 равных порций по 1,5 мл, причем первая из них являлась контрольной, вторую и третью обрабатывали холодной

плазмой с указанными экспозициями, а четвертую и пятую – потоком гелия без перевода его в плазменную форму. Экспозиция по завершении воздействия составляла 10 мин. Для изучения кристаллогенных свойств плазму крови в объеме 100 мкл. наносили на предметное стекло и приготавливали микропрепараты высушенной биожидкости по методу кристаллоскопии [2]. Высушенные препараты оценивали морфологически и визуаметрически [2].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1 for Windows.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что при обработке крови неионизированным потоком гелия в кристаллоскопических фациях плазмы крови имеет место снижение кристаллогенной активности биосреды. Кроме того, при данном воздействии имело место образование одиночных кристаллов и единичных аморфных тел с высокой степенью деструкции. Также в этих образцах наблюдали формирование хаотичных разломов, распространяющихся практически по всему микропрепарату без изменения диаметра краевой зоны.

Наиболее оптимальный характер дегидратационной структуризации плазмы крови зарегистрирован при обработке биосреды холодной плазмой в течение 1 минуты. Выявлено, что указанный режим воздействия способствовал образованию регулярной, симметричной картины, включающей совокупность центростремительных разломов, делящих образец на практически равные отдельности. Также фиксировали значительную активацию структуризации биологической жидкости относительно контрольного образца, преимущественно реализуемую за счет увеличения плотности кристаллических элементов, среди которых встречались и дендритные (в первую очередь – в центральной зоне микропрепарата). Увеличение продолжительности воздействия холодной гелиевой плазмой до 3 минут оказывало менее благоприятный эффект в отношении кристаллогенных свойств биологической среды.

Результаты морфологического описания собственной кристаллизации плазмы крови при воздействии холодной гелиевой плазмы и неионизированного гелия полностью подтверждаются данными их визуаметрической оценки. В частности, при 1-минутной экспозиции отмечали существенное увеличение как плотности структурных элементов фации, оцениваемой по уровню кристаллизуемости, так и по индексу структурности ($p < 0,05$ по сравнению с фацией плазмы крови, на которую не оказывали никаких воздействий). При удлинении обработки биосубстрата холодной плазмой до 3 минут отмечали более чем двухкратное повышение индекса структурности (в 2,41 раза; $p < 0,05$).

Напротив, воздействие на плазму крови человека гелиевого потока, не подвергавшегося предварительной ионизации, демонстрирует обратную тенденцию. Кратковременная обработка биосреды гелием (1 минута) не оказывала значимого модифицирующего влияния на ее кристаллогенную активность, на что указывает сохранение уровня кристаллизуемости и индекса структурности. Увеличение длительности обработки биожидкости (3 минуты) усиливало ингибирующий эффект воздействия, причем в этом режиме по

обоим указанным показателям наблюдали достоверное снижение значений ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, холодная гелиевая плазма и неионизированный поток гелия оказывают модифицирующее влияние на кристаллогенные свойства плазмы крови при обработке *in vitro*. Для гелиевой плазмы оно проявилось преимущественно в стимуляции кристаллогенной активности, тогда как у потока гелия обнаружена способность угнетать дегидратационную структуризацию биосреды. Наиболее оптимальной является 1-минутная экспозиция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алейник, А. Н. Плазменная медицина / А. Н. Алейник. – Томск : Изд-во ТПУ, 2011. – 45 с.
2. Мартусевич, А. К. Кристаллография биологической жидкости как метод оценки ее физико-химических свойств / А. К. Мартусевич, Н. Ф. Камакин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 3. – С. 358-360.
3. Potential cellular targets and antibacterial efficacy of atmospheric pressure non-thermal plasma / P. B. Flynn A. Buseti, E. Wielogorska [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – Art. 26320.

ПАТОЛОГИЯ КЛИМАКТЕРИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Милош Т. С.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Менопауза (МП) – многомерный эволюционный процесс, существенно влияющий на качество жизни женщин и риск развития возрастассоциированной патологии. Для клинического скрининга особое значение имеют факторы риска, характерные или преимущественно встречающиеся у женщин. К гендерным факторам риска сердечно-сосудистых (СС) нарушений относится преждевременная МП, в том числе хирургическая (ХМП), гестационный диабет, гипертензивные расстройства при беременности, преждевременные роды, синдром поликистозных яичников, системные воспалительные и аутоиммунные заболевания [1].

Однако, несмотря на большое количество причин, приводящих к климактерическим расстройствам (КР), их действие проявляется многовекторными метаболическими взаимодействиями на уровне центральной нервной системы. При этом важнейшую роль играют показатели дисфункции эндотелия (ДЭ), ранней кардиальной дисфункции и нарушений реологических свойств крови. Маркером ДЭ, отражающим прогрессирование СС заболеваний, служит рост уровня вазоконстриктора эндотелина-1 (ЭТ-1) [2]. Мозговой натриуретический пептид (BNP) – лучший маркер ранней кардиальной

дисфункции в начальных стадиях [3]. Критерием воспаления и тромбообразования одновременно служит растворимый CD40 лиганд (sCD40L) – трансмембранный гликопротеид, относящийся к семейству рецепторов и факторов некроза опухоли соответственно [4], является чувствительным показателем активации тромбоцитов и нестабильности ишемической болезни сердца.

До настоящего времени не разработаны критерии ранней диагностики КР, основанные на изменениях содержания маркеров эндотелиальной, ранней кардиальной дисфункции, системного воспаления и тромбообразования.

Цель. Внедрить в медицинскую практику при патологии климактерия новые маркеры.

Методы исследования. Исследования выполнены на базе кафедры акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского университета, городской клинической больницы № 4 г. Гродно.

Обследовано 152 женщины, разделенные на три группы: I группа (53 женщины) естественная менопауза (ЕМП): возраст 44-57 лет, аменорея 1 год и более, разгар климактерических симптомов, длительность МП – от 1 года до 5 лет. II группа обследования (54 женщины) – с удалением яичников (УЯ) – возраст 44-57 лет, тотальная овариэктомия, длительность МП – давность операции от 1 года до 5 лет; наличие климактерических симптомов. Контрольная группа – 45 неоперированных женщин: возраст 43-55 лет, наличие менструаций, их средний возраст – 46 (44;50) лет, которым проводилось профилактическое обследование.

Критерии исключения из исследования: возраст моложе 43 и старше 57 лет; АГ 3 степени по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 наряду с другой тяжелой соматической патологией.

Оценены в плазме крови биохимические показатели: концентрация ЭТ-1, уровень концевого фрагмента пептида-предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) и sCD40L методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN, Австрия.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 10 и RStudio.

Результаты и их обсуждение. При анализе данных уровень sCD40L у пациентов, перенесших УЯ, был выше 20,2 раза ($p=0,0223$), чем в контрольной группе 189,47 (52,60; 2640,65) пг/мл (рисунок 1), и стремился к росту ($p=0,4090$), в сравнении с женщинами с ЕМП.

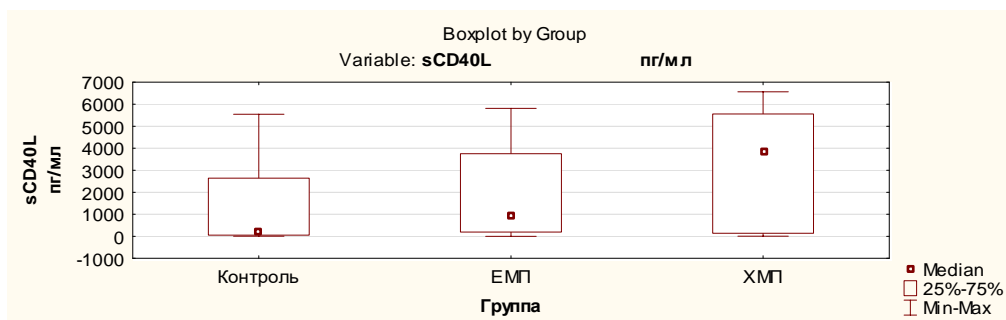


Рисунок 1 – Уровень sCD40L у пациенток (пг/мл) сравниваемых групп

Отмечено, что уровень NT-proBNP среди участниц с ХМП был выше в 4,8 раз ($p=0,0016$, рисунок 2) и выше среди неоперированных пациенток в 3,0 раза ($p=0,0000$) в сравнении с контрольными участницами 62,5 (17,76; 122,89) пг/мл, соответственно.

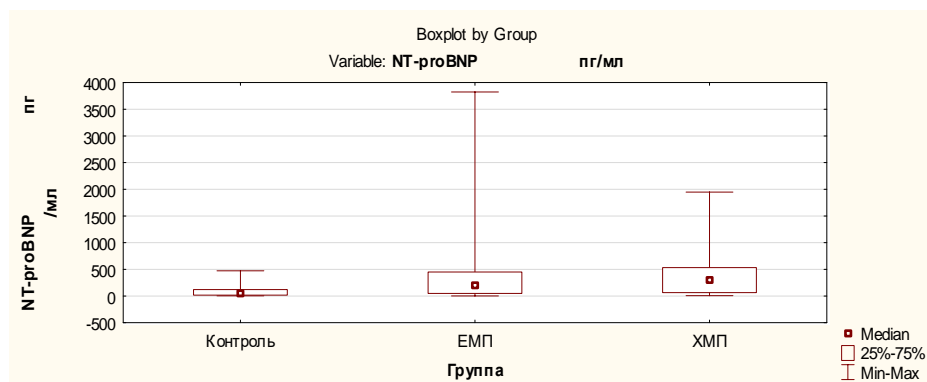


Рисунок 2 – Уровень NT-proBNP у пациенток (пг/мл) сравниваемых групп

И хотя достоверных различий между основными группами не наблюдалось ($p=0,0794$), у женщин с УЯ отмечена тенденция к увеличению данного показателя в сравнении с неоперированными.

Установлено, что показатель ЭТ-1 у пациенток с УЯ был выше в 10,7 раз ($p=0,0000$), у женщин с биологической МП выше в 1,9 раз ($p=0,0000$) соответственно, в сравнении с контрольными участницами 4,2 (3,38; 19,13) пг/мл. При этом, среди прооперированных пациенток данный показатель был выше в 5,8 раз ($p=0,0001$) в сравнении с пациентками с ЕМП 7,79 (4,28; 43,1) пг/мл.

Выводы. Итак, в ходе исследований установлены наиболее высокие концентрации sCD40L, NT-proBNP и ЭТ-1 среди женщин с УЯ, что подтверждает более значимые изменения в организме женщин с резким дефицитом стероидов. Кроме того, концентрация ЭТ-1, как уровень ДЭ, среди пациенток в ХМП была выше в сравнении с неоперированными женщинами.

Таким образом, выявленные патологические уровни sCD40L, NT-proBNP и ЭТ-1 лежат в основе развития эндотелиально-гемостазиологических

нарушений, реологических нарушений женского организма при дефиците половых гормонов и в основе КР.

Выявленная закономерность патологических изменений при ЕМП и ХМП может служить основой для разработки патогенетически обоснованной программы подготовки в перименопаузе при начавшейся гормональной перестройке организма, для критериев контроля результативности проведенных мероприятий и ранней диагностики риска развития СС нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 / В. Vogel, М. Acevedo, Y. Appelman [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10292. – P. 2385-2438.
2. Ибрагимова, Х. И. Оценка уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов различного пола с артериальной гипертонией / Х. И. Ибрагимова, С. Н. Маммаев // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2016. – № 4. – С. 9-11.
3. Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии / А. Т. Тепляков, С. Н. Шилов, А. А. Попова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 127-133.
4. Locksley, R. M. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology / R. M. Locksley, N. Killeen, M. J. Lenardo // Cell. – 2001. – Vol. 104, № 4. – P. 487-501.

МИКРОСОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ И РЕЗЕРВЫ ТКАНЕВОЙ ПЕРФУЗИИ У ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ МАКСИМАЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

**Михайлов П. В.¹, Остроумов Р. С.², Артеменко Ю. Ю.¹,
Королев В. П.¹, Муравьев А. В.¹**

¹*Ярославский государственный педагогический университет
имени К. Д. Ушинского*

²*Ярославское высшее военное училище противовоздушной обороны
Ярославль, Россия*

Введение. Известно, что регистрация физиологических параметров в состоянии покоя дает лишь ограниченное представление о функциональных возможностях организма и его отдельных систем [1]. При исследовании реактивности и оценки функциональных резервов, часто используют функциональные пробы. Для диагностики функционального состояния микрососудов применяют температурные, фармакологические, ишемические и некоторые другие нагрузки, которые вызывают изменение сосудистого тонуса и как следствие тканевой перфузии [2]. При этом, чаще всего определяется именно реакция сосудов, поскольку не все стандартные пробы позволяют

выявить абсолютные резервы микрососудистой перфузии. Для оценки резервов необходима значительная нагрузка, вызывающая близкое к максимальному функциональному напряжению [3].

Цель. Оценка микрососудистых реакций на локальную кратковременную окклюзию и глобальную субмаксимальную мышечную работу у лиц с разным уровнем максимального потребления кислорода.

Методы. Исследование проводили с участием практически здоровых мужчины-добровольцев в возрасте от 20 до 30 лет после получения информированного согласия. Все испытуемые выполняли тест со ступенчато возрастающей нагрузкой до отказа на велоэргометре (Monark 928E) с определением величины максимального потребления кислорода (МПК) с помощью метабологафа «Спиrolан-м» (модель ПТС-14П-01, Россия). В первую группу вошли лица с уровнем МПК от 35 до 40 мл/кг/мин (n=22), во вторую – 41-50 мл/кг/мин (n=26) и третью – 51-60 мл/кг/мин (n=21). Средние значения МПК в группах статистически значимо различались ($p < 0,01$) и были равны $36,9 \pm 3,7$; $46,3 \pm 2,4$ и $55,0 \pm 5,1$ мл/кг/мин в 1, 2 и 3 группе соответственно.

Для регистрации параметров микроциркуляции применяли метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛАЗМА ПФ). Прибор фиксировали на наружной поверхности левого предплечья по срединной линии на 4 см проксимальнее лучезапястного сустава. После шестиминутной записи базального кровотока создавали локальную ишемию путем пережатия участка плеча пневматической манжетой и в течение следующих трех минут продолжали запись в состоянии окклюзии. Давление в манжете поддерживали на 50 мм рт.ст. выше систолического артериального давления испытуемого. После снятия окклюзии три минуты регистрировали величину перфузии в период развития постокклюзионной реактивной гиперемии и восстановления кровотока. Далее анализировали полученную запись и определяли скорость и выраженность изменений перфузии на разных этапах окклюзионной пробы.

В качестве второй функциональной нагрузки использовали велоэргометрический тест. Микрососудистую перфузию оценивали с помощью установки лазерной доплеровской визуализации (EasyLDI, AĬMAGO SA, Швейцария), регистрирующим элементом которой является бесконтактная высокоскоростная камера. Оценку микрокровотока проводили в той же области левого предплечья, что и при проведении окклюзионной пробы. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Средние значения индекса массы тела в группах с разным МПК значимо не различались и были в пределах 23,4-25,6 отн.ед. Величины артериального давления в группах соответствовали нормальным значениям. Исходный показатель микроциркуляции (ПМ) был на 10% больше во второй и на 28% ($p < 0,05$) в третьей группах, чем в первой (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели микроциркуляции на разных этапах окклюзионной пробы у лиц с разным уровнем МПК ($M \pm \sigma$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ПМисх., пф.ед.	5,37±0,42	5,91±1,87	6,85±2,16*
ПМоккл., пф.ед.	3,85±1,51	4,70±1,75*	4,53±2,01*
ПМмакс., пф.ед.	14,48±4,91	13,01±2,57	14,10±2,98
T ₁₋₂ , с	9,18±2,06	11,75±2,90	12,83±3,09*
T ₂₋₄ , с	17,27±6,42	14,94±6,12	17,07±6,77
Резерв перфузии,%	172,34±32,10	137,63±25,7*	114,78±24,68*

Примечание: ПМ_{исх} – среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ) до окклюзии; ПМ_{оккл} – значение ПМ во время окклюзии; ПМ_{макс} – максимальное значение ПМ после снятия окклюзии; T₁₋₂ – время достижения максимального значения ПМ; T₂₋₄ – время полувосстановления; * – различия с данными группы 1 статистически значимы при $p < 0,05$.

Во время окклюзии регистрировали уменьшение перфузии в группах на 22-34%. В период развития постокклюзионной реактивной гиперемии достигались пиковые значения ПМ, которые были близкие по своим значениям в трех группах наблюдения. Скорость достижения максимальной перфузии была меньше в группах с более высокими значениями МПК и между группами 1 и 3 различия были значимыми ($p < 0,05$). Реакция на кратковременную ишемию была снижена в группах 2 и 3 ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об экономизации функций и большей скоординированности сосудистых ответов [4].

Если результаты окклюзионной пробы демонстрируют более сдержанную сосудистую реакцию у лиц с большей величиной МПК, то при напряженной мышечной работе наблюдалась другая картина (таблица 2). Перед началом мышечной нагрузки показатели микрососудистой перфузии значимо не различались между группами, хотя имелась тенденция к ее увеличению у лиц с большей величиной МПК. На пике нагрузки (сразу после прекращения) зарегистрирован прирост ПМ во всех группах, при этом более высокие значения ПМ были достигнуты во второй и третьей группах. Резерв перфузии во второй группе был больше на 20%, в третьей на 46% ($p < 0,05$), чем в первой. После прекращения физической нагрузки, в период восстановления снижение перфузии не наблюдали, напротив, было зарегистрировано небольшое ее увеличение на 1-5%.

Таблица 2 – Показатели микроциркуляции на разных этапах пробы с субмаксимальной мышечной нагрузки у лиц с разным уровнем МПК ($M \pm \sigma$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ПМисх., пф.ед.	7,5±1,9	10,0±2,4	9,5±2,4
ПМнагр., пф.ед.	11,5±3,1	16,3±3,7	16,9±3,5*
ПМвосст., пф.ед.	12,0±3,3	17,1±3,4*	17,0±4,0*
Резерв перфузии,%	53,5±11,2	64,3±12,1	77,9±13,3*

Примечание: ПМ_{исх} – среднее значение показателя микроциркуляции в покое; ПМ_{нагр} – значение ПМ в момент окончания нагрузки; ПМ_{восст} – значение ПМ через 1 минуту восстановления; * – различия с данными группы 1 статистически значимы при $p < 0,05$.

Выводы. Таким образом, у лиц с более высокими значениями МПК прирост микрососудистой перфузии в ответ на локальную кратковременную окклюзию был снижен, а на глобальную субмаксимальную мышечную работу более выражен. Полученные данные могут демонстрировать экономизацию срочных реакций на стандартную, локальную нагрузку у данной категории лиц при наличии повышенных резервов для адаптации к более мощным стимулам.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (грант № 25-15-00172)

ЛИТЕРАТУРА

1. Сагайдачный, А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / А. А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 5-22.
2. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – Москва : Медицина, 2005. – 256 с.
3. Возрастные изменения микроциркуляции: роль регулярной физической активности / П. В. Михайлов, А. В. Муравьев, И. А. Осетров, А. А. Муравьев // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, № 3. – С. 82-91.
4. The relationship of gender and training experience with post-occlusive hyperemia: experimental comparative study / R. Trybalski, J. Muracki, M. Wilk [et al.] // Eur. J. Appl. Physiol. – 2026. – Vol. 126, № 3. – P. 1433-1448.

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В НОРМЕ, ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

**Мольдон П. А.¹, Гурфинкель Ю. И.², Луговцов А. Е.¹,
Приезжев А. В.¹**

¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

²Медицинский научно-образовательный институт

Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова
Москва, Россия

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертности во всём мире. Патогенез ССЗ тесно связан с ухудшением микроциркуляции и эндотелиальной дисфункцией, однако их комплексная клиническая оценка до сих пор остается сложной и до конца не решенной проблемой [1].

Цель. Настоящая работа направлена на сравнительный анализ параметров микроциркуляторного русла и функции эндотелия у трех групп: здоровых лиц, пациентов с ССЗ и профессиональных спортсменов. Исследование выполнено с применением комбинации неинвазивных методик:

капилляроскопии ногтевого ложа (КНЛ), лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и окклюзионной плетизмографии. Такой комплексный подход позволяет сформировать целостное представление о состоянии микроциркуляторного русла и функциональных резервах эндотелия.

Методы исследования. В исследование включено 92 человека. Контрольную группу составили 21 здоровый доброволец, отдельную группу – 20 спортсменов, основную группу – 51 пациент с ССЗ. Оценка состояния микроциркуляторного русла проводили методом капилляроскопии ногтевого ложа (КНЛ) [2]. Измерение перфузии тканей в области предплечья выполняли с помощью лазерного доплеровского флоуметра «Лазма-ПФ» (метод ЛДФ). Исследование эндотелиальной функции (ЭФ) осуществляли на приборе «Ангиочек», принцип действия которого основан на окклюзионной плетизмографии в режиме постокклюзионной реактивной гиперемии.

Результаты и их обсуждение. Комплексное неинвазивное исследование выявило статистически значимые различия параметров микроциркуляции и эндотелиальной функции между группами. Согласно данным окклюзионной плетизмографии, показатели эндотелиальной функции (ЭФ) демонстрируют значимые различия: максимальные значения зарегистрированы в группе спортсменов, промежуточные – у здоровых добровольцев, минимальные – у пациентов с ССЗ. Результаты ЛДФ свидетельствуют о более выраженной реакции на окклюзионную пробу у спортсменов по сравнению с контрольной группой. После снятия окклюзии у них наблюдался более высокий прирост тканевой перфузии с последующей быстрой стабилизацией, что указывает на высокую эффективность и устойчивость регуляторных механизмов периферического кровотока. В свою очередь, метод капилляроскопии ногтевого ложа выявил у пациентов с ССЗ выраженные нарушения параметров микроциркуляции.

Выводы. Таким образом, комплексное применение трёх методов позволило получить согласованную оценку, демонстрирующую глубокие нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, микроциркуляторной регуляции и реологических свойств крови у пациентов с ССЗ, а также признаки выраженной положительной адаптации сосудистой системы к регулярным физическим нагрузкам у спортсменов. Применение указанных методик и набор большей статистики позволят найти маркеры ССЗ, а также могут быть полезны для контроля эффективности как лечения, так и тренировочного процесса у спортсменов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 25-15-00172.

ЛИТЕРАТУРА

1. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ») / Ю. В. Лукина, Н. А. Дмитриева, Н. П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 72-78.

2. Correlation between the Capillary Blood Flow Characteristics and Endothelium Function in Healthy Volunteers and Patients Suffering from Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation: A Pilot Study / P. Ermolinskiy, Y. Gurfinkel, E. Sovetnikov [et al.] // Life (Basel, Switzerland). Switzerland. – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 1-16.

КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ИХ ТРАНСПОРТНОГО ПОТЕНЦИАЛА

**Муравьев А. В.¹, Приезжев А. В.², Луговцов А. Е.², Зинчук В. В.³,
Осетров И. А.¹**

¹*Ярославский государственный педагогический университет
Ярославль, Россия*

²*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
Москва, Россия*

³*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Эритроциты, составляющие примерно 45% общего объема крови, играют важную роль в доставке кислорода. Их уникальная двояковогнутая морфология, большое соотношение площади поверхности к объему и значительная эластичность мембран позволяют им проходить по микрососудам, диаметр которых меньше размера клетки [1]. Деформируемость эритроцитов (ДЭ) определяется в первую очередь вязкоупругостью мембраны, вязкостью цитоплазмы и геометрией клетки, которые могут изменяться при различных физиологических и патологических состояниях [2]. Сниженная ДЭ является отличительной чертой множества заболеваний, включая малярию, сахарный диабет, сепсис, ишемически-реперфузионное повреждение. Поскольку эти механические изменения часто предшествуют явным клиническим симптомам, ДЭ все чаще признается чувствительным биомаркером для диагностики заболеваний, прогнозирования и мониторинга лечения [3]. С другой стороны, напряжение сдвига в текущей крови рассматривается как механический кондиционирующий стимул для повышения деформируемости эритроцитов и снижение их агрегации [4].

Цель. Исследовать эффекты пре- и посткондиционирования микрореологических эритроцитов на *in vitro* клеточных моделях.

Методы исследования. Кровь получали венопункцией в вакуутайнеры с EDTA. Эритроциты отделяли от плазмы и трижды отмывали в изотоническом растворе NaCl и ресуспендировали в растворе Рингера до гематокрита 0,5%. Агрегацию эритроцитов (АЭ) определяли методом анализа изображений агрегатов эритроцитов в проточной микрокамере. Для оценки деформируемости эритроцитов регистрировали их изображения в проточной

микрокамере, обрабатывали снимки специальной компьютерной программой и получали индекс удлинения эритроцитов, как показатель их ДЭ.

Суспензии эритроцитов ($Hct=0,5\%$) помещали в проточную микрокамеру, в ней создавалось течение с точно задаваемым напряжением сдвига ($HC, 0,36 \text{ Па}$) в течение 180 с. До и после механического нагружения эритроцитов регистрировали их ДЭ и АЭ.

Протокол для изучения прекондиционирования микрореологии эритроцитов включал следующие этапы:

1. суспензию эритроцитов делили на 2 аликвоты, в обеих измеряли фоновые величины АЭ и ДЭ,

2. после этого первую аликвоту подвергали механическому нагружению в течение 180 с, а вторая служила контролем,

3. после нагружения в обе суспензии клеток добавляли пероксид водорода (500 мкМ, в течение 15 мин) для моделирования окислительного стресса. После периода инкубации эритроцитов с H_2O_2 регистрировали ДЭ и АЭ.

Протокол для изучения посткондиционирования микрореологии эритроцитов.

Для исследования возможности восстановления микрореологических характеристик эритроцитов, нарушенных окислительным стрессом, суспензию клеток делили на 2 аликвоты и их инкубировали при 37°C в течение 15 мин:

1. первую с H_2O_2 (500 мкМ);

2. вторую в растворе Рингера без добавления H_2O_2 . Эта была контрольная проба. Об эффективности модели окислительного стресса судили по микрореологическим ответам эритроцитов;

3. первую аликвоту подвергали механическому нагружению ($0,36 \text{ Р}$) в течение 180 с, а вторая служила контролем;

4. регистрировали ДЭ и АЭ.

Проводили стандартную статистическую обработку данных регистрации и определяли среднюю величину (M) и стандартное отклонение (σ). Была использована непараметрическая статистика программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При проведении парных сравнений показателей внутри групп, при повторных измерениях, использовали критерий Вилкоксона. За уровень статистически значимых принимали различия при $p<0,05$ и $p<0,01$.

Результаты и их обсуждение. При воздействии HC на эритроциты, было получено увеличение ДЭ на 10% ($p<0,01$) и уменьшение АЭ на 43% ($p<0,01$). При этом если у интактных эритроцитов H_2O_2 вызывала небольшое, но достоверное снижение ДЭ ($p<0,05$), то прирост АЭ составил 52% ($p<0,01$, рисунок 1).

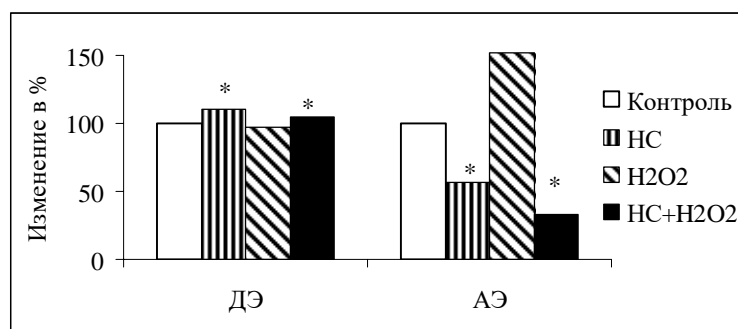


Рисунок 1 – Уменьшение влияния окислительного стресса на микрореологические характеристики эритроцитов под влиянием прекондиционирования клеток механическим напряжением сдвига (180 с, 0,36 Па)

На модели посткондиционирования механическим НС вначале, под влиянием H₂O₂ наблюдали умеренное снижение ДЭ и прирост АЭ (рисунок 2, p<0,01), а затем суспензия эритроцитов подвергалась в течение 180 с механическому НС. Это привело к приросту ДЭ, на 10% относительно контроля и выраженному уменьшению АЭ (рисунок 2, p<0,01).

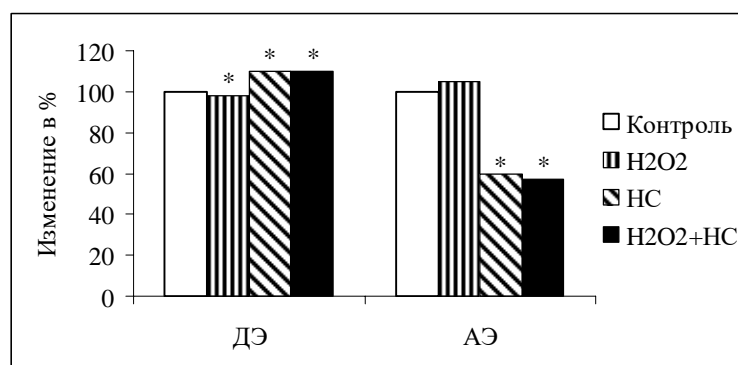


Рисунок 2 – Уменьшение влияния окислительного стресса на микрореологические характеристики эритроцитов под влиянием прекондиционирования клеток механическим напряжением сдвига (180 с, 0,36 Па)

Выводы. Действительно, накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что напряжения сдвига, действующие на эритроциты, стимулируют в них eNOS и синтез NO. Это сочетается с повышением их деформируемости [4]. Поскольку зрелые эритроциты человека сохранили многие элементы молекулярных сигнальных каскадов, в том числе, ферменты, мембранные рецепторы и ионные каналы [5], то это позволяет реализовать механическую модель улучшения микрореологических свойств эритроцитов, и осуществлять их пре- и посткондиционирование путем воздействия на клеточные молекулярные мишени как на эффекторы кондиционирования [6].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №25-15-00172).

ЛИТЕРАТУРА

1. Pathophysiological Associations and Measurement Techniques of Red Blood Cell Deformability / M. Liang, D. Ming, J. Zhong [et al.] // Biosensors (Basel). – 2025. – Vol. 15, № 9. – Art. 566.
2. Barshtein, G. Deformability of Stored Red Blood / G. Barshtein, I. Pajic-Lijakovic, A. Gural // Cells. Front Physiol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 722896.
3. Deformability based sorting of stored red blood cells reveals donor-dependent aging curves / E. Islamzada, K. Matthews, Q. Guo [et al.] // Lab Chip. – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 226-235.
4. Red blood cell mechanical sensitivity improves in patients with sickle cell disease undergoing chronic transfusion after prolonged, subhemolytic shear exposure / M. J. Simmonds, S. Suriany, D. Ponce, J. A. Detterich // Transfusion. – 2018. – Vol. 58, № 12. – P. 2788-2796.
5. Sub-Fractions of Red Blood Cells Respond Differently to Shear Exposure Following Superoxide Treatment / M. Grau, L. Kuck, T. Dietz [et al.] // Biology (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 47.
6. Shear stress-induced improvement of red blood cell deformability / E. Meram, B. D. Yilmaz, C. Bas [et al.] // Biorheology. – 2013. – Vol. 50, № 3-4. – P. 165-176.

**СВОБОДНОРАДИКАДЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ
В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ:
ПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ**

**Надольник Л. И.¹, Кузьмицкая И. А.¹, Мороз В. Л.¹,
Романчук А. И.¹, Бородина Т. А.¹, Белоновская Е. Б.¹,
Дорошенко Е. М.², Полубок В. Ч.¹**

¹*Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси*

²*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Согласно статистике ВОЗ, число пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, увеличивается (Population Division World population Ageing: 1950-2050, United Nations New York, [:2001]), в связи с этим остро стоит проблема алкоголь-ассоциированных заболеваний, которые включают алкогольное поражение печени, сердца, ЦНС, эндокринных желез.

Для изучения механизмов алкогольного поражения органов и разработки способов и средств коррекции широко применяется экспериментальное моделирование; это весьма длительный и трудоемкий процесс, который предполагает хроническую алкоголизацию лабораторных животных. Этанол является токсичным наркотическим веществом, его воздействие на организм связано с нарушением функционирования важнейших защитных систем организма: иммунной, антиоксидантной, а также активацией воспалительных процессов [1].

Окислительный стресс связан с избыточной продукцией активных форм кислорода (АФК) на фоне снижения активности антиоксидантной системы (АОС), важную роль в развитии окислительного стресса играет дефицит железосодержащих белков ферритина и трансферрина, связывающих свободные ионы железа [2]. Значимая защитная роль принадлежит низкомолекулярным антиоксидантам (водо- и жирорастворимым витаминам), эндогенным метаболитам (глутатион, липоевая кислота, мочевины и др.).

Развитие окислительного стресса при введении этанола в организм имеет ряд особенностей, этанол активно окисляется под действием специфического фермента алкогольдегидрогеназы с образованием ацетальдегида, являющегося весьма токсичным веществом. Окисление этанола и ацетальдегида связано с образованием активных форм кислорода (АФК) при микросомальном и митохондриальном окислении. Наряду с этим, поступление в организм этанола может оказывать отрицательное влияние на активность ключевых антиоксидантных ферментов. Показано, что у пациентов с алкогольной зависимостью значительно нарушается обмен глутатиона, отмечается снижение активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) [3]. Антиоксиданты не внесены в список лекарственных средств, обязательных для лечения пациентов с алкоголь-ассоциированной патологией, но изучение их роли весьма актуально.

Цель. Изучить роль свободно-радикальных процессов в формировании алкогольной кардиомиопатии в экспериментальной модели на лабораторных животных, оценить эффекты растительных полифенолов.

Методы исследования. Исследования выполнены на самцах крыс начальной массой 270-300 г. На протяжении 28 недель животные опытных групп употребляли 10% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости – «добровольное употребление» (закключение комиссии по биоэтике № 06/КБ-2023, протокол от 14.02.2023). В сердце крыс определялась концентрация альдегидных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС), активность антиоксидантных ферментов: глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ), СОД, КАТ, концентрация GSH (общепринятыми методами) и концентрация таурина [4]. Изучалась респираторная активность митохондрий (МХ), изолированных из сердца крыс. Оценивалась метаболическая активность нейтрофилов в тесте восстановления тетразолия нитросинего (НСТ-тест). Растительные полифенолы хлорогеновая кислота (ХГК) и нарингин (НГ) вводились в дозе 40 мг/кг в течение 4 недель.

Статистический анализ выполняли в программе Microsoft Excel 2010, Statistica 12.0 (StatSoft, Inc.). Для исследуемых показателей определялись базовые параметры описательной статистики. Отклонение распределения показателя в выборке от нормального оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с использованием критерия Тьюки (при нормальном

распределении) или с помощью критерия Краскелла-Уоллиса, при отсутствии нормального распределения. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что в сердце крыс на фоне употребления в течение 28 недель в качестве единственного источника жидкости 10% раствора этанола проявляются выраженные нарушения про/антиоксидантного баланса. Ключевой маркер окислительного стресса (уровень альдегидных продуктов ПОЛ) повышался в сердце крыс в 2,69 раза ($p < 0,05$), но уровень GSH соответствовал значениям контрольной группы.

В сердце крыс при АКМП на фоне значительного повышения концентрации ТБКРС не отмечалось изменений активности СОД, КАТ, а также ГПО, ГР и ГТ, что можно расценивать как снижение резерва их функциональной активности на фоне активации свободно-радикальных процессов. Тем не менее, при АКМП выявлено снижение потребления кислорода МХ сердца крыс: при АДФ-стимулированном дыхании в 2,2 раза; коэффициент дыхательного контроля ($V3/V4$), коэффициент акцепторного контроля ($V3/V2$) и коэффициент фосфорилирования Р/О были снижены (в 1,5, 1,41 и 1,21 раза), что предполагает угнетение функции МХ после 28-недельной алкоголизации.

Анализируя механизмы повышения активности ПОЛ в сердце при АКМП, предполагаем, что здесь значимую роль может играть нарушение метаболизма железа и повышение его свободной концентрации в сердце, что, возможно, обусловлено снижением концентрации в кардиомиоцитах белка, депонирующего железо – ферритина. Данные, полученные нами для сердца в данной модели, отличаются от результатов, полученных при исследовании печени, где у этих же животных выявлено снижение активности АО ферментов.

Значимый вклад в развитие окислительного стресса может вносить спонтанная продукция АФК лейкоцитами, которая оценивалась нами по восстановлению тетразолия нитросинего. Показано, что в сыворотке крови крыс группы АКМП показатель НСТ-теста повысился в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроль (соответственно, группа контроль $21,17 \pm 3,30\%$ и группа АКМП – $34,00 \pm 3,72\%$), что может свидетельствовать о повышении метаболической активности нейтрофилов при хронической алкогольной интоксикации. Нельзя не отметить выраженное повышение в сердце крыс площади очагов лимфоцитарной инфильтрации (в 2,38 раза), площади фиброза (в 1,38 раза) и количества тучных клеток при АКМП. На фоне снижения функции АОС в сердце крыс показано нарушение метаболизма аминокислот, проявляющих антиоксидантную активность. Хорошо известны антиоксидантные свойства таурина, концентрация которого снижалась в сердце крыс (на 13,6%, $p < 0,05$) при АКМП.

Установлено, что растительные полифенолы корректируют активность процессов ПОЛ в сердце крыс при АКМП; введение хлорогеновой кислоты снижало концентрацию ТБКРС на 18,2%, нарингина – на 32,9%, на фоне повышения активности ГР, ГТ, ГПО и каталазы.

Выводы. Показан значительный вклад нарушений функциональной активности ферментов метаболизма глутатиона (ГПО, ГТ, ГР), наряду с активацией метаболической активности нейтрофилов (повышение показателей НСТ-теста), в развитие окислительного стресса в сердце крыс при АКМП. Введение растительных полифенолов, ХГК и НГ снижало проявления, связанные с активностью свободно-радикальных процессов, повышало функцию антиоксидантных ферментов, нормализовало метаболическую активность нейтрофилов, а также синтез таурина и снижало выраженность фиброза в сердце. Полагаем, что использование антиоксидантов является весьма эффективным для снижения уровня алкоголь-ассоциированных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства растительных полифенолов (хлорогеновой кислоты, нарингина) при хронической алкогольной интоксикации // В. Л. Мороз, Е. Б. Белоновская, А. В. Романчук [и др.] / Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 9-19.
2. Arosio, P. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage / P. Arosio, S. Levi // Biochim. Biophys. Acta. – 2010. – Vol. 1800, № 8. – P. 783-792.
3. Нарушение обмена глутатиона при алкоголизме / В. Е. Высокогорский, Е. С. Ефременко, Д. Е. Быков [и др.] // Омский научный вестник. – 2011. – № 1. – С. 9-12.
4. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556.

ПОЛИМОРФИЗМ G894T NOS3 У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Обухович А. Р.¹, Иоскевич Н. Н.¹, Ждонец С. В.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

Введение. На протяжении многих лет сердечно-сосудистые заболевания остаются лидирующей причиной смертности в мире. Среди них особое место занимает атеросклероз артерий нижних конечностей, прогрессирование которого приводит к развитию хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК). Немаловажной проблемой является сахарный диабет (СД), особенно СД 2 типа, неуклонный рост которого наблюдается в последние десятилетия. Ежегодно в мире проводится 120-500 высоких ампутаций нижних конечностей на 1 млн. жителей, лидирующей причиной которых являются ОА и СД [1]. В данной ситуации стоит задача поиска генов, ответственных за

развитие как атеросклероза, так и сахарного диабета. Генотипирование пациента позволит выявлять группы риска на ранних стадиях развития заболевания с проведением соответствующих профилактических и лечебных мероприятий.

Одним из основных механизмов, связывающих оба вышеупомянутых заболевания, является эндотелиальная дисфункция (ЭД), в развитии которой наблюдается нарушение синтеза оксида азота (NO), продуцируемого в основном при участии эндотелиальной синтазы NO (eNOS) в эндотелиальных клетках, тромбоцитах, эритроцитах. Он обладает важными антиатерогенными свойствами, может ингибировать агрегацию и адгезию тромбоцитов. Существует три полиморфизма гена eNOS: T786C, G894T и 4a/4b, которые могут быть ассоциированы с атеросклерозом. Среди них только G894T является функциональным, т.е. снижающим продукцию NO [2].

Цель. Изучить распределение генотипов полиморфизма G894T (rs1799983) NOS3 среди пациентов с атеросклерозом нижних конечностей, в том числе в зависимости от наличия СД 2 типа, и в сравнении со здоровыми лицами.

Методы исследования. На базе отделения гнойной хирургии учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» в период с 2021 по 2024 гг. были обследованы 154 пациента (группа 1) с атеросклерозом нижних конечностей. 96 из них страдали также СД 2 типа. Из них мужчин 110 (72%), женщин 44 (18%). Медиана возраста обследуемых пациентов была равна 66 лет (60;72).

Группу сравнения составили условно здоровые пациенты, госпитализированные в отделение гнойной хирургии в плановом порядке без ОА, СД 2 типа и ишемической болезни сердца (ИБС) (группа 2, n=36). Среди них мужчин 30 (83,3%), женщин 6 (14,7%). Медиана возраста 53 (49; 59,5).

На проведение исследования получено положительное решение этической комиссии УО «Гродненский государственный медицинский университет», УЗ «Гродненская университетская клиника» и письменное согласие пациентов.

Всем пациентам производился забор венозной крови из локтевой вены утром, натощак.

Выделение геномной ДНК проводилась из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции (производство ООО «Синтол», РФ «М-сорб-кровь»).

Определение генотипа rs1799983 (замена гуанина (G) на тимин (T) в позиции 894) гена NOS3 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q 5 plex HRM, QIAGEN, Германия, в соответствии с протоколами реакции фирмы производителя ООО «Синтол», РФ, к указанному полиморфизму. Качественную и количественную оценку содержания ДНК в

полученных препаратах проводили спектрофотометрически прибором SpectroStar Nano, BMG LABTECH, Германия при длине волны 260 нм.

С помощью онлайн-калькулятора произведен расчет соответствия распределения генотипов и аллелей в выборке пациентов равновесию Харди-Вайнберга.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatSoft STATISTICA 10,0 для Windows и языка программирования «R». Пороговое значение уровня значимости было принято равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Распределение всех генотипов соответствовало распределению Харди-Вайнберга. По результатам генотипирования полиморфизма rs1799983 гена NOS3 установлена частота гомозиготного генотипа GG у 59,74% пациентов группы 1 и 55,56% пациентов группы 2, гетерозиготного GT – 35,06% в группе 1 и 41,67% в группе 2, гомозиготного TT – 5,19% в группе 1 и 2,78% в группе 2.

Дополнительно проведен анализ распределения генотипов у пациентов группы 1 в зависимости от наличия СД 2 типа. Получены следующие результаты: частота генотипа GG 59,38% при наличии СД 2 типа (vs 60,34% у пациентов без СД), генотипа GT – 33,33% при СД 2 типа (vs 37,93% у пациентов без него), TT – 7,29% vs 1,72% соответственно.

Таким образом, у пациентов с атеросклерозом нижних конечностей генотип GG обнаруживался чаще, чем генотипы GT и TT, а GT чаще, чем TT ($p < 0,05$ во всех случаях). Носителями аллеля G оказались 77,3% пациентов, аллеля T – 22,7% ($p < 0,05$). При наличии СД 2 типа у пациентов с атеросклерозом частота генотипа TT выше, чем при его отсутствии, однако показатель этот не достиг статистической значимости.

Выводы. У пациентов с атеросклерозом нижних конечностей генотип GG rs1799983 гена NOS3 преобладает над генотипами TT и GT, аллель G – над аллелем T. У пациентов с сочетанной патологией (СД 2 тип и атеросклероз нижних конечностей) частота генотипа TT выше, чем у пациентов без СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прогноз летальных исходов при проведении ампутаций нижней конечности у больных пожилого и старческого возраста / А. Н. Ткаченко, М. Ю. Бахтин, А. В. Жарков [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 304-308.
2. Chen, Y. Genetic association between eNOS gene polymorphisms and risk of carotid atherosclerosis, a meta-analysis / Y. Chen, L. Chen, Q. Zhou // Herz. – 2020. – Vol. 46, suppl. 2. – P. 253-264.

УЧАСТИЕ СУПЕРОКСИД-АНИОНА В ПОТЕРЕ АНТИСОКРАТИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Панькова М. Н.

*Институт физиологии имени И. П. Павлова Российской академии наук
Санкт-Петербург, Россия*

Введение. Актуальность данного исследования определяется, с одной стороны, широким распространением среди населения метаболического синдрома (МС), одним из важных признаков которого является гипертензия и свидетельствует о важности изменений, происходящих в сосудистом русле. С другой стороны, за последнюю четверть века в значительной степени пересмотрены наши представления о самой жировой ткани (ЖТ). Выработка адипоцитами ЖТ физиологически активных веществ оказывает значительное влияние на регуляцию деятельности различных структур организма, включая состояние сосудистой стенки. Важную роль в регуляции тонуса сосудов приобретает периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ), расположенная в непосредственной близости от них, а продуцируемые ею вещества способны модулировать активность гладких мышц и эндотелиальных клеток путем паракринного воздействия. Причем, секретом ПВЖТ весьма разнообразен и варьирует в зависимости от её функционального состояния, особенно при ожирении и МС [1].

Цель. Исследование участия супероксидных радикалов в изменении влияния ПВЖТ на реактивность аорты при МС, индуцированном использованием высококалорийной диеты.

Методы исследования. Работа выполнена на половозрелых самцах линии Wistar, возраст которых к началу использования диеты был 11 нед. Для развития у них МС была использована диета кафетерия (CAF), содержащая высококалорийные ультрапереработанные продукты, в течение 7 недель. Наряду с изменениями массы тела и степени висцерального ожирения оценивали уровни триглицеридов (ТАГ) и глюкозы в крови натощак и при проведении нагрузочных проб. Артериальное давление (систолическое) измеряли у бодрствующих крыс манжеточным способом на хвосте. Сократительную активность препаратов исследовали на сегментах изолированной аорты с сохраненной и удаленной ПВЖТ в изометрическом режиме. Статистическая обработка данных была проведена при использовании программы GraphPad Prizm 8.0.1.

Результаты и их обсуждение. Содержание животных на высококалорийной диете приводило к увеличенному приросту массы тела и повышению показателя висцерального ожирения по сравнению с крысами контрольной группы. На старте диеты масса тела животных контрольной (К) и

опытной (САФ) статистически значимо не различались, к моменту окончания она составляла: $432,1 \pm 6,5$ г и $488,8 \pm 8,3$ г, соответственно. В качестве показателя висцерального ожирения была использована масса эпидимальной жировой ткани (на 100 г массы тела), и в САФ группе она превышала контроль на 85,8%. У животных опытной группы были зарегистрированы более высокие значения уровней триацилглицеридов и глюкозы в крови, площади под кривой при проведении глюкозотолерантного теста. При измерении АД у крыс *in vivo* отмечены изменения, происходящие со стороны сердечно-сосудистой системы, а именно, в САФ группе зарегистрировано повышение систолического давления. Таким образом, животных САФ группы можно было рассматривать как обладающих признаками МС.

Миографическое исследование, выполненное на сегментах грудной части аорты, показало, что в К группе сократительная активность гладких мышц при активации альфа-адренорецепторов фенилэфрином (ФЭ) выше у препаратов, лишенных ПВЖТ. Это соответствует сформированному к настоящему моменту представлению об антисократительном влиянии ПВЖТ на реактивность сосудов [4]. Однако в САФ группе присутствие ПВЖТ не снижало величины сократительных ответов, вызванных ФЭ, что приводило к исчезновению их достоверных различий в К и САФ группах. Известно, что секретом ПВЖТ представляет собой значительное количество вазоактивных веществ, оказывающих паракринное влияние на стенку рядом расположенного кровеносного сосуда, состав которых может значительно варьировать в зависимости от функционального состояния ПВЖТ. В нормальных физиологических условиях преобладает продукция ею вазодилатирующих веществ, таких как NO, H₂S, Ang1-7 и др., которая в значительной степени снижается при ожирении и МС. ПВЖТ может также продуцировать вещества, обладающие вазоконстрикторным действием, среди которых особое значение при ожирении и МС имеют активные формы кислорода (АФК). Ранее вазоактивные эффекты АФК связывали с их продукцией гладкими мышцами и эндотелиальной выстилкой сосудов, не учитывая влияния со стороны ПВЖТ. Мы проверили изменение реактивности аорты при ингибировании АФК супероксиддисмутазой (СОД) в контрольной группе и у животных с МС. Несмотря на то, что некоторые различия были зарегистрированы в препаратах с удаленной ПВЖТ, более значительными были изменения, происходящие в сегментах с сохраненной жировой тканью. В ПВЖТ активность СОД первоначально была обнаружена и продемонстрирована её важная роль в окислительно-восстановительном статусе сосудистой стенки в брыжеечных артериях и аорте [2, 3]. При ожирении слабый, вялотекущий воспалительный процесс связан с повышенной продукцией АФК. Результаты нашего исследования показали, что в контрольной группе величины сократительных ответов на ФЭ (выраженные в процентах к ответу на 60 мМ КС1) в стандартном физиологическом растворе и на фоне предварительной инкубации с СОД (150 Ед/мл, в течение 30 мин.) были $104,0 \pm 6,0$ и $83,9 \pm 5,7$, соответственно, в то время как в САФ группе – $149,2 \pm 7,2$ и $76,7 \pm 5,1$. Это показывает более высокую

эффективность СОД в препаратах аорты животных с МС по сравнению с контролем.

Выводы. Данные, полученные в ходе проведенного исследования, свидетельствуют о том, что при развитии МС происходит потеря антисократительного влияния ПВЖТ на реактивность аорты, что сопровождается усилением процесса вазоконстрикции. Важную роль в этом процессе играют супероксидные анионы, ингибирование которых способствует нормализации протективного влияния ПВЖТ на деятельность сосудистых гладких мышц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панькова, М. Периваскулярная жировая ткань: роль в регуляции сосудистого тонуса в норме и при ожирении / М. Панькова, Г. Лобов // Успехи физиологических наук. – 2025. – № 3. – С. 24-42.
2. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion / Y. J. Gao, K. Takemori, L. Y. Su [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 71, № 2. – P. 363-373.
3. Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates long-term high-fat diet-derived endothelial dysfunction / M. Gil-Ortega, L. Condezo-Hoyos, C. F. García-Prieto [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – № 9. – P. 1-10.
4. Promotion of Cardiovascular Homeostasis by the Perivascular Adipose Tissue Secretome / O. R. Whittaker, M. D. Lynes, I. Pinz, L. Liaw // Int J Mol Sci. – 2025. – Vol. 26, № 20. – P. 1-20.

ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Парамонова Е. Б.¹, Оленская Т. Л.², Николаева А. Г.³

¹*Витебская областная клиническая больница*

²*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет*

³*Витебская городская клиническая больница № 1
Витебск, Беларусь*

Введение. Атопический дерматит (АтД) – зудящее, наследственное, иммуно-аллергическое заболевание, проявляющееся преимущественно эритематозно-лихеноидными высыпаниями. Оно обусловлено генетической предрасположенностью (атопией) к аллергическим кожным реакциям [1].

Выявлено, что у пациентов с АтД скорость транспорта кислорода, парциальное давление кислорода значительно ниже по сравнению со здоровыми пациентами [1].

Терапевтическая эффективность интервальной гипоксии при АтД обусловлена активацией деятельности нейрогуморальных регуляторных систем, систем антирадикальной защиты [1].

Комплексное лечение детей с АтД, включающее метод интервальной гипоксии, позволяет значительно повысить эффективность проводимой терапии и увеличить продолжительность периода ремиссии в 2,7 раза [1].

Гипобарическая адаптация (ГБА) при АтД оказывает модулирующее и клинически благоприятное влияние. Умеренная гипобарическая гипоксия сопровождается перестройкой иммунного ответа с возможным снижением активности Th2-зависимого воспаления и уменьшением продукции иммуноглобулина Е. Это подтверждается клиническими наблюдениями улучшения кожного процесса и снижения тяжести симптомов [2].

Дополнительно гипоксическая стимуляция может способствовать активации регуляторных Т-клеток и усилению иммунологической толерантности, что приводит к подавлению избыточной воспалительной реакции в коже и снижению экспрессии провоспалительных медиаторов [2].

Существенное значение имеет также изменение внешней среды при гипобарических условиях: снижение концентрации аллергенов (в частности, клещей домашней пыли), уменьшение уровня загрязнения воздуха и более низкая антигенная нагрузка, что ведёт к уменьшению стимуляции кожного иммунитета и ослаблению хронического воспаления [3].

Кроме того, гипобарическая адаптация сопровождается метаболической оптимизацией тканей, улучшением микроциркуляции и снижением выраженности зуда за счёт влияния на нейроиммунные механизмы, что в совокупности приводит к уменьшению клинической активности АтД [3].

Таким образом, ГБА может выступать как фактор иммунной модуляции и клинического улучшения атопического дерматита.

Цель. Продемонстрировать влияние гипобарической адаптации на течение атопического дерматита в клинической практике.

Методы исследования. В данном исследовании представлен клинический случай, где ребенок с АтД проходил курс ГБА.

С помощью многоместной медицинской вакуумной установки «Урал – Антарес» осуществлялась адаптация к гипоксии. Схема курса ГБА состояла из «ступенчатых подъемов» на высоту 1500-3500 метров над уровнем моря, при этом начиная с пятого сеанса, пациенты находились на высоте 3500 метров не менее 1 часа. Курс данного лечения состоял из 20 сеансов.

Результаты и их обсуждение. Представляем клинический случай заболевания АтД у ребенка 8 лет. Пусковым механизмом развития данного заболевания у ребенка явился стресс (развод родителей 2 года назад). Все эти годы ребенок лечился медикаментозно и наблюдался у дерматолога в г. Новополоцк. Родители самостоятельно обратились в отделение гипобарической адаптации в г. Витебск для прохождения соответствующего курса.

На момент обращения у ребенка было обострение АтД: в области локтевых, коленных, запястных суставов отмечались экземы ярко-красного цвета с элементами расчесов (рисунки 1-4). Со слов матери, интенсивный зуд в ночное время.

В процессе прохождения курса на 2-3 день отмечалось улучшение самочувствия: зуд стал беспокоить меньше, а на 5-ые сутки прошёл совсем. Постепенно наблюдали снижение гиперемии на пораженных участках кожи. Фаза адаптации плавно перешла в фазу лечения пораженных участков. Ребенок стал хорошо спать, так как зуд не беспокоил его. Важно отметить, что во время прохождения курса ГБА ребёнок не принимал никаких медикаментозных средств.

По окончании курса ГБА гиперемия ушла (рисунки 5-10). Ребенок перенёс сеансы ГБА удовлетворительно. Рисунки 1-4. Проявления атопического дерматита у ребенка до прохождения курса гипобарической адаптации.



Рисунки 1, 2 – Экземы на коленных суставах до курса ГБА



Рисунки 3, 4 – Экземы на лучезапястных суставах до курса ГБА

Рисунки 5-9. Кожные покровы ребенка после прохождения курса гипобарической адаптации.



Рисунки 5, 6, 7 -- Кожные покровы на коленных суставах после курса ГБА



Рисунок 8 – Кожные покровы на лучезапястных суставах после курса ГБА



Рисунок 9 – Кожные покровы на локтевом суставе после курса ГБА

Выводы.

1. Курс гипобарической адаптации не вызвал обострения соматической патологии у ребенка.
2. Так как обращение ребенка пришлось на период клинического обострения, прохождение курса гипобарической адаптации не привело к усугублению течения атопического дерматита.
3. Курс гипобарической адаптации показал эффективность как немедикаментозный метод терапии атопического дерматита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте: монография. – Витебск: ВГМУ, 2015. – 256 с.
2. Kim S., Lee J., Park H. et al. Engineered atopic dermatitis models for recreating hypoxic conditions in atopic dermatitis microenvironments // *Advanced Science*. – 2026. – Vol. 13. – Article 2401123.
3. Gauthier M., Bureau A. et al. Altitude healing effect in severe asthmatic children // *Respiratory Medicine and Research*. – 2021. – Vol. 79. – Article 100810.

ВОССТАНОВЛЕННЫЙ ГЛУТАТИОН И ЕГО РОЛЬ В ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ У ДЕТЕЙ

Парфёнова И. В., Осипова-Егорова Е. А.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Пневмония остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в детском возрасте во всем мире. По данным зарубежных исследований, распространённость внебольничной пневмонии составляет 34-40 случаев на 1000 детей в год [1].

Воспалительный процесс в легочной ткани при пневмонии связан с активацией окислительного стресса. Под влиянием различных инфекционных факторов и их токсинов происходит избыточная продукция свободных радикалов, которые запускают процессы свободно-радикального окисления путем активации фагоцитов с выделением активных форм кислорода [2].

Особенностью детского организма является незрелость антиоксидантных систем, что делает легочную ткань более уязвимой к воздействию активных форм кислорода, вырабатываемых в процессе воспаления. В нормальном состоянии организма внутриклеточные антиоксидантные ферменты нейтрализуют свободные радикалы и подавляют выработку медиаторов воспаления, препятствуя повреждению клеток и тканей. Активация нейтрофилов и макрофагов при пневмонии, ведет к возникновению так называемого «респираторного взрыва», приводящего к истощению запасов антиоксидантов организма, к которым относится восстановленный глутатион [2]. В легких глутатион содержится в высоких концентрациях в жидкости эпителиальной выстилки, выступая первым барьером против оксидантов. Восстановленный глутатион способен связывать свободные радикалы, восстанавливая образующиеся в организме перекиси и продукты перекисного окисления липидов. У детей, в силу возрастных особенностей метаболизма, дефицит глутатиона наступает быстрее, что может приводить к затяжному течению пневмонии и развитию осложнений [3].

Цель. Установить роль восстановленного глутатиона при пневмониях у детей.

Методы исследования. В исследование были включены 60 детей в возрасте от 10 до 17 лет с диагнозом внебольничная пневмония (основная группа), которые находились на стационарном лечении УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» и 20 практически здоровых детей (контрольная группа).

Для оценки уровня, восстановленного глутатиона в эритроцитах крови, использовали спектрофотометрический метод, основанного на реакции взаимодействия SH-групп глутатиона с 5,5'-дителиобис 2-нитробензойной кислотой, способной поглощать свет при длине волны 412 нм. По результатам реакции с 5,5'-дителиобис 2-нитробензойной кислотой судили о концентрации восстановленного глутатиона. Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах выражали в мкмоль/г Hb [4]. За норму уровня, восстановленного глутатиона в эритроцитах, принимали значения у детей группы сравнения.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 10. Совокупности количественных показателей описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Полученные результаты обработаны с использованием непараметрического метода: критерия Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Для изучения связи переменных применяли ранговой коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты и их обсуждение. При изучении внутриклеточного звена антиоксидантной защиты было выявлено значительное снижение концентрации

восстановленного глутатиона у пациентов с пневмонией, чем в контрольной группе (таблица 1).

Таблица 1 – Уровень восстановленного глутатиона у детей с внебольничной пневмонией, Me (Q25; Q75)

Показатель	Основная группа n=60	Контрольная группа n=20	p
Восстановленный глутатион в эритроцитах, мкмоль/гНв	14,2 (7,9; 25,3)	50,5 (45,9; 55,2)	=0,0001

Снижение уровня восстановленного глутатиона в 3,5 раза свидетельствует о глубоком стрессе, который носит системный характер и истощении адаптационных резервов антиоксидантной системы у детей с внебольничными пневмониями по сравнению с контрольной группой.

При анализе уровня восстановленного глутатиона в зависимости от рентгенологической формы внебольничной пневмонии была выявлена следующая закономерность (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание восстановленного глутатиона у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от рентгенологической формы пневмонии, Me (Q25; Q75)

Показатель	Рентгенологическая форма пневмонии			Контрольная группа n=20
	очаговая n=29	сегментарная n=19	долевая n=12	
Восстановленный глутатион в эритроцитах, мкмоль/гНв	25,3 (19,3; 29,1)***	13,8 (10,1; 17,5)***	7,3 (6,6; 8,1)***	50,5 (45,9; 55,2)

Примечание: *** – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой – $p < 0,001$ соответственно.

Установлено, что у детей с очаговой инфильтрацией легочной ткани снижение уровня восстановленного глутатиона носит умеренный характер, что свидетельствует о способности организма справляться с оксидативным стрессом за счёт имеющих резервов. У пациентов с сегментарной пневмонией установлено значительное снижение уровня, восстановленного глутатиона по сравнению с детьми с очаговой пневмонией, но выше, чем у детей с долевыми пневмониями. Это указывает на недостаточность эндогенных запасов данного антиоксиданта у данной категории детей, которые необходимы для полной нейтрализации активных форм кислорода, выделяющихся при пневмонии. Уровень восстановленного глутатиона при долевого пневмонии был ниже почти в 3,4 раза по сравнению с детьми с очаговыми и в 1,8 раза с сегментарными пневмониями. Выявленный дефицит восстановленного глутатиона связан с выраженной системной воспалительной реакцией, возникающей при внебольничной пневмонии. Это указывает что, чем больше зона инфильтрации, тем более выражен дефицит антиоксиданта.

При проведении корреляционного анализа по Спирмену была выявлена отрицательная связь между уровнем восстановленного глутатиона и длительностью синдрома интоксикации ($R=0,58$, $p=0,01$).

Выводы. Таким образом, установлено, что у детей внебольничная пневмония протекает на фоне выраженного истощения, восстановленного глутатиона, что является отражением системного окислительного стресса. Снижение уровня глутатиона в зависимости от морфологического характера поражения легких позволяет использовать его в виде дополнительного критерия для определения объема поражения легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничные пневмонии у детей в постковидную эпоху: обзор литературы / В. В. Оганесян, С. С. Анджелкович, М. М. Петухова, А. А. Головина // Педиатрия. Восточная Европа. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 330-338.
2. Парфенова, И. В. состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови у детей с внебольничной пневмонией / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 85-88.
3. Парфенова, И. В. Определение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах у детей с острыми пневмониями и дисфункцией эндотелия / И. В. Парфёнова, Н. А. Максимович // Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета, 28 сент. 2018 г. / редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2018. – 1 CD-ROM.
4. Методы клинических лабораторных исследований : учебник / В. С. Камышников, О. А. Волотовская, А. Б. Ходюкова [и др.] ; под ред. В. С. Камышникова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск : Беларус. наука, 2002. – 775 с.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

**Пашковская И. Д., Нечипуренко Н. И., Новикова Л. Н.,
Прокопенко Т. А., Матусевич Л. И.**

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии
Минск, Беларусь*

Введение. Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является морфологическим субстратом для развития хронической ишемии мозга (ХИМ). Артериальная гипертензия (АГ) и церебральный атеросклероз (ЦА) способствуют формированию ЦМА, что с течением времени приводит к нарушению церебральной макро- и микрогемодинамики, снижению энергетических процессов в клеточных структурах головного мозга, а также сопровождается окислительным повреждением мембран клеток, гипоксическими и дегенеративными изменениями в нервной ткани [1]. Известно, что дисфункция эндотелия предшествует развитию ХИМ и, как полагают, оказывает влияние на ее прогрессирование, что сопровождается нарастанием

когнитивного дефицита и очаговой неврологической симптоматики у пациентов с АГ и ЦА [2].

Цель. Оценить особенности кислородтранспортной функции крови (КТФК), ряда показателей окислительного стресса и функции эндотелия в крови у пациентов с клиническими проявлениями ХИМ.

Методы исследования. В основную группу включены 40 пациентов в возрасте $63,5 \pm 5,1$ лет с ЦМА и ХИМ, имеющих ЦА и АГ; в группу сравнения – 25 человек в возрасте $52,2 \pm 5,5$ лет без клинических и нейровизуализационных признаков ХИМ, с отсутствием УЗИ признаков ЦА, отсутствием жалоб на повышение артериального давления и имеющих показатели липидограммы в пределах референтных значений.

Параметры КТФК определяли в капиллярной крови. Забор образцов крови для исследования показателей про-, антиоксидантной системы и маркеров функции эндотелия выполняли из кубитальной вены натошак. Определяли pO_2 , sO_2 , а также $p50 - pO_2$ крови при 50% насыщении гемоглобина кислородом на газоанализаторе ABL-800 FLEX («Radiometer»). Изучали концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П) и активность супероксиддисмутазы (СОД) спектрофотометрически. Определяли содержание стабильных продуктов обмена монооксида азота – нитратов/нитритов (NO_x) выполняли с помощью реактива Грисса; концентрации васкулярной молекулы клеточной адгезии – 1 (VCAM-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) – методом твердофазного иммуноферментного анализа тест-наборами «FineTest».

При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В крови у пациентов с ХИМ основной группы установлено нарушение КТФК, которое характеризовалось выраженным снижением pO_2 и sO_2 до $65,1 \pm 3,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и $93,0 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) при норме $85,4 \pm 1,5$ и $99,7 \pm 1,5$ соответственно. Повышение значений $p50_{реал}$ до $29,8 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) относительно группы сравнения ($24,4 \pm 1,2$), что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду. Его уменьшение ведет к затруднению присоединения O_2 к гемоглобину в малом круге кровообращения и снижению насыщения артериальной крови кислородом [3]. Этот факт может рассматриваться как один из механизмов поддержания и усугубления гипоксических процессов в головном мозге у данных пациентов.

В основной группе установлена выраженная активация реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) с повышением содержания ТБК-П до $3,2$ ($2,6$; $3,5$) мкмоль/л ($p < 0,05$) на фоне сниженной активности СОД на 11% по сравнению с данными здоровых лиц, где концентрация ТБК-П составила $2,1$ ($1,5$; $2,6$). Данные изменения в про-, антиоксидантной системе указывают на уязвимость мембранных структур клеток головного мозга и эндотелия к воздействию свободных радикалов и продуктов реакций ПОЛ.

Окислительный стресс запускает мультифакторный механизм развития эндотелиальной дисфункции. Будучи акцептором NO, супероксид-анион реагирует с оксидом азота с образованием цитотоксического промежуточного продукта пероксинитрита, который в свою очередь, повреждает белки, жиры и ДНК. Известно, что при ХИМ происходит избыточный синтез оксида азота, связанный с активацией различных изоформ NO-синтаз, и приводящий к дизрегуляции вазоконстрикторных и вазодилаторных механизмов, локальным внутрисосудистым воспалительным реакциям [4]. У пациентов основной группы выявлено достоверное повышение концентрации NOx в крови до 27 (24,8; 37) мкмоль/л против 23,6 (19,8; 25,7) в группе сравнения ($p < 0,05$). Однако высокий уровень выработки NO не обеспечивает адекватную вазодилатирующую функцию, что, скорее всего связано с его активным участием в реакциях окислительного стресса.

При анализе сывороточных маркеров дисфункции эндотелия у пациентов основной группы отмечается статистически значимое увеличение концентрации VCAM-1, показателя, отражающего активацию адгезивных свойств эндотелия, до 290 (256; 434) нг/мл ($p = 0,002$) относительно нормы (237 (227; 258)). Это можно считать следствием высокой активности эндотелиодеструктивных процессов. Установлена тенденция к возрастанию содержания фактора роста эндотелия – VEGF до 327 (207; 963) пг/мл ($p = 0,08$) относительно группы сравнения (212 (152; 254)). В основной группе выявлено возрастание концентрации PAI-1 до 43,2 (25,7; 58,6) нг/мл ($p = 0,003$) относительно группы сравнения (24,2 (16,4; 29)), что, вероятно, связано с нарушением в системе гемостаза на фоне дисфункции эндотелия при имеющемся у этих пациентов ЦА и АГ. Высокий уровень PAI-1 свидетельствует о высоком тромбогенном потенциале крови и риске развития острых нарушений мозгового кровообращения – транзиторной ишемической атаки и инсульта.

Выводы.

1. В крови пациентов с клиническими проявлениями ХИМ наблюдается нарушение кислородтранспортной функции крови: снижение pO_2 и sO_2 на фоне повышения $p50_{\text{реал}}$. Эти изменения свидетельствуют об уменьшении насыщения артериальной крови кислородом в легочной системе кровообращения вследствие снижения сродства гемоглобина к кислороду. Также наблюдается активация реакций ПОЛ и накопление стабильных продуктов обмена NO в крови, что приводит к накоплению гидроперекисей, пероксинитрита и окислительному повреждению мембранных липидов и белков как нервных, так и эндотелиальных клеток.

2. При развитии ХИМ установлены выраженные изменения функционального состояния эндотелия сосудов в виде активации адгезивных свойств эндотелия и неоваскулогенеза, а также повышения проницаемости сосудистой стенки, о чем свидетельствует возрастание концентраций VCAM-1 и VEGF. Увеличение концентрации PAI-1 указывает на недостаточную антифибролитическую активность крови. Повышение уровня маркеров

повреждения эндотелия микроциркуляторного русла и активация ангиогенеза может усугублять прогрессирование хронической цереброваскулярной недостаточности и способствовать развитию острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с ЦМА и ХИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров, В. В. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века / В. В. Захаров, К. Б. Слепцова, О. О. Мартынова // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 45-49.
2. Neves, J. A. Biomarkers of endothelial function in cardiovascular diseases: hypertension / J. A. Neves, J. A. Neves, O. R. de Cassia Meneses // J. Vasc. Bras. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 224-233.
3. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при реперфузии печени / В. В. Зинчук, М. Н. Ходосовский, И. К. Дремза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2002. – № 4. – С. 8-11.
4. Метаболические нарушения у больных дисциркуляторной энцефалопатией при лечении мексидолом / Н. И. Нечипуренко, [и др.] // Вестник ФФИ. – 2009. – № 3. – С. 42-49.

ВЛИЯНИЕ ПУНКТУРНОЙ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИИ НА МИКРОГЕМОДИНАМИКУ И ТКАНЕВОЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Перетягин П. В., Соловьева А. Г., Терехов А. А.

*Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского
Нижний Новгород, Россия*

Введение. Нейропатическая боль (НПБ) возникает вследствие повреждения соматосенсорной нервной системы на любом уровне – от периферических нервов до коры больших полушарий, и она отличается особой стойкостью, хронизацией и плохим ответом на нестероидные противовоспалительные средства. В основе патогенеза НПБ лежат гипоксическое повреждение клеток нервной ткани и эндотелия, нарушение регионарного кровообращения в виде замедления капиллярного кровотока и повышения проницаемости сосудистой стенки, а также активация перекисного окисления липидов с развитием метаболического ацидоза. Особый интерес представляет пунктурная фотобиомодуляция – облучение биологически активных точек (акупунктурных зон), которое позволяет снизить энергетическую нагрузку и одновременно воздействовать на центральные механизмы вегетативной регуляции. Однако механизмы влияния ПФБМ на микроциркуляторное русло и тканевой метаболизм при НПБ остаются недостаточно изученными [1, 2, 3].

Цель. Оценить состояние микроциркуляции и уровень тканевого метаболизма под влиянием ПФБМ КВЧ-диапазона у крыс с экспериментальной нейропатической болью.

Методы исследования. Исследование проведено на 30 крысах-самцах линии Wistar массой 250-300 г. Производитель – питомник «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Содержание животных осуществляли в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции соответствовали Женевской конвенции по защите животных (1990) и приказу МЗ РФ № 708н. Животные прошли 14-дневный карантин. До начала эксперимента все особи были здоровы, без изменений аппетита и поведения. Рандомизация выполнена методом таблиц случайных чисел. Сформированы три группы по 10 крыс: интактный контроль, контрольная группа с НПБ без лечения, опытная группа (НПБ+КВЧ).

Моделирование нейропатической боли осуществляли под внутримышечным наркозом комбинацией Zoletil 100 (60 мг/кг) и XylaVET (6 мг/кг). Техника операции: двукратное лигирование седалищного нерва до места его бифуркации. Пунктурную фотобиомодуляцию проводили с помощью экспериментального генератора шумового сигнала миллиметрового диапазона (ИФМ РАН, Нижний Новгород) с лампой обратной длины волны (диапазон 104-182 ГГц). Сеансы проводили ежедневно в течение 10 дней, начиная с первого дня после операции. Экспозиция составляла 10 минут на каждую точку. Использовали частоту 150,176-150,664 ГГц. Эта частота содержит молекулярные спектры излучения и поглощения кислорода и оксида азота. Воздействовали на точку акупунктуры GV.14 (зона затылочного бугра, кожная проекция центра вегетативной регуляции, ответственного за адаптационные реакции). Дополнительно облучали точку VL.37, локализованную в середине задней поверхности бедра – непосредственно в области перевязки седалищного нерва. Выведение животных из эксперимента проводили путём декапитации под глубоким наркозом после окончания 10-дневного курса.

Микроциркуляцию оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на анализаторе «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия) в проекции седалищного нерва. Время записи – 3 минуты. Рассчитывали показатель микроциркуляции (ПМ), а также оценивали амплитуды активных колебаний: эндотелиальные (Э, 0,01-0,08 Гц), нейрогенные (Н, 0,08-0,2 Гц), миогенные (М, 0,2-0,7 Гц). Также анализировали пассивные колебания: дыхательные (Д, 0,7-2 Гц) и сердечные (С, 2-5 Гц). Дополнительно вычисляли показатель шунтирования (ПШ). Для оценки тканевого метаболизма использовали метод лазерной флуоресцентной спектроскопии. Длина волны возбуждения – 365 нм. Регистрировали флуоресценцию восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) в коже в области проекции седалищного нерва. Статистическая обработка выполнена в программе Statistica 6.0. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка. Данные представлены как $M \pm \sigma$. Сравнение независимых групп проводили с

использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Показано, что у животных с НПБ без лечения показатель микроциркуляции снизился в 2,2 раза ($p < 0,001$) относительно интактных значений. Это очевидное доказательство ишемии. Рефлекторный спазм сосудов в ответ на болевую импульсацию приводит к уменьшению числа функционирующих капилляров и замедлению кровотока. В группе НПБ+КВЧ абсолютное значение ПМ оставалось низким (снижение в 2,3 раза), однако динамика колебательных процессов кардинально отличалась. Активные факторы регуляции при НПБ были угнетены: Э снизилась на 27% ($p < 0,05$), Н – на 24% ($p < 0,05$), М – на 39% ($p < 0,05$). Это указывает на дисфункцию эндотелия, ослабление симпатических нейрогенных влияний и снижение тонуса гладких мышц прекапиллярных сфинктеров. После курса ПФБМ амплитуды Э, Н и М возросли на 51%, 66% и 92% соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с группой НПБ). Эндотелиальный и миогенный факторы достигли уровня интактных животных. Такая нормализация свидетельствует о восстановлении продукции оксида азота и улучшении вазомоторной активности.

Пассивные факторы регуляции также претерпели изменения. Дыхательные колебания при НПБ возросли на 78% ($p < 0,05$). Это признак венозного застоя и повышения давления в веноулярном отделе. После КВЧ-терапии амплитуда Д снизилась в 2 раза ($p < 0,001$) и вернулась к норме. Сердечные колебания в группе НПБ+КВЧ оказались ниже, чем при НПБ, на 27% ($p < 0,05$). Показатель шунтирования при НПБ уменьшился на 12% ($p < 0,05$). Это означает закрытие артериоловеноулярных анастомозов и ухудшение коллатерального кровотока. Под влиянием ПФБМ ПШ повысился на 34% ($p < 0,05$) по сравнению с нелечеными животными. Открытие шунтов улучшает перфузию ишемизированных тканей.

В интактной группе флуоресценция НАДН составляла $4,60 \pm 0,31$ у.е. При НПБ этот показатель резко снизился до $2,15 \pm 0,18$ у.е. ($p < 0,001$). Это прямое следствие гипоксии, угнетения окислительного фосфорилирования и накопления лактата. После курса ПФБМ уровень НАДН повысился до $2,31 \pm 0,15$ у.е. Полной нормализации не произошло, однако даже частичное восстановление восстановленных пиридиннуклеотидов указывает на улучшение тканевого дыхания и уменьшение метаболического ацидоза.

КВЧ-излучение миллиметрового диапазона поглощается водой и водными растворами. Кожа человека и крысы более чем на 60% состоит из воды, поэтому глубина проникновения не превышает 1 мм. Первичные мишени – рецепторы, тучные клетки и эндотелий капилляров. Воздействие на точку GV.14 (проекция центра вегетативной регуляции) через кожно-висцеральные рефлексы модулирует активность надсегментарных структур, что проявляется нормализацией ИН и снижением LF/HF. Облучение локальной точки VL.37 в зоне повреждённого нерва стимулирует местные механизмы – эндотелиальную продукцию NO и восстановление миогенного тонуса.

Частичное восстановление НАДН связано как с улучшением оксигенации, так и с возможным прямым влиянием КВЧ на митохондриальные ферменты. Полученные данные согласуются с литературными сведениями об анальгетическом и адаптогенном действии КВЧ-терапии.

Выводы. Пунктурная фотобиомодуляция КВЧ-диапазона с параметрами 150,176-150,664 ГГц, 1 мВт, 10 сеансов по 10 минут на точки GV.14 и VL.37 оказывает корригирующее действие при экспериментальной нейропатической боли у крыс. Это проявляется активацией эндотелиальных, нейрогенных и миогенных механизмов регуляции микрокровотока, снижением венозного застоя (уменьшение амплитуды дыхательных колебаний в 2 раза) и повышением показателя шунтирования на 34%. На системном уровне ПФБМ нормализует индекс напряжения регуляторных систем, снижает коэффициент вагосимпатического баланса на 42% и частично восстанавливает уровень НАДН. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения КВЧ-пунктуры как эффективного немедикаментозного метода коррекции микроциркуляторных, вегетативных и метаболических нарушений при болевых синдромах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крупаткин, А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2013. – 496 с.
2. Москвин, С. В. КВЧ-лазерная терапия / С. В. Москвин, А. А. Хадарцев. – Тверь: Издательство «Триада». – 2016. – 168 с.
3. Данилов, А. Б. Нейропатическая боль / А. Б. Данилов // Клиническая геронтология. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 27-36.

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И СТРУКТУРНУЮ ЦЕЛОСТНОСТЬ НОРМАЛЬНЫХ И СОСТАРЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

Потапович А. И., Костюк Т. В., Костюк В. А.

*Белорусский государственный университет
Минск, Беларусь*

Введение. В последние годы наблюдается значительный рост научных публикаций, посвященных изучению роли клеточного старения, а также его влиянию на физиологические и патологические состояния организма [1]. Клеточное старение считается одним из ключевых факторов, определяющих риск развития возрастных заболеваний, таких как нейродегенеративные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, а также различные виды онкологических патологий [2]. В патогенезе этих заболеваний особое значение имеют так называемые сенесцентные клетки. Эти клетки возникают вследствие

различных повреждений, при которых клетка не справляется с их устранением, а также в случае, когда она не способна запустить программируемую клеточную смерть – апоптоз [3]. Сенесцентные клетки часто приобретают повышенную резистентность к определённым сигналам или веществам, включая экзосомы, обусловленную изменениями в сигнальных путях, касающихся апоптоза, воспаления и старения, что способствует накоплению таких клеток в тканях. Доказано, что сенесцентные клетки выделяют широкий спектр сигнальных веществ, включая цитокины, химокины и ферменты, которые могут оказывать воздействие не только на окружающие клетки, вызывая локальный воспалительный ответ, но и способствовать ускоренному старению тканей, развитию хронических воспалительных процессов, что в свою очередь способствует прогрессированию различных возрастных заболеваний. Образование сенесцентных клеток может происходить под воздействием разнообразных стресс-факторов, начиная от физических, химических и биологических факторов, вызывающих нарушения в молекулярных и клеточных механизмах, и заканчивая пролиферативной истощенностью, когда клетки перестают делиться из-за длительной пролиферации. В рамках данной работы была исследована устойчивость нормальных и экспериментально состаренных фибробластов к воздействию окислительного стресса – одного из ключевых патогенетических факторов.

Цель. Количественно оценить влияние окислительного стресса на состояние ядерной ДНК, жизнеспособность и структурную целостность нормальных и состаренных фибробластов.

Методы исследования. В работе использовали фибробласты из кожи живота человека 3-4 пассажа (нормальные) и состаренные клетки (сенесцентные) 49-50 пассажа. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью реагента PrestoBlue™. Структурную целостность по выходу фермента лактатдегидрогеназа (ЛДГ), повреждение ДНК оценивали с помощью кометного анализа.

Результаты и их обсуждение. Трет-бутилгидропероксид (tBHP) широко используется в научных исследованиях благодаря своей способности генерировать активные формы кислорода внутри клеток, вызывая тем самым развитие окислительного стресса, одним из последствий которого является повреждение ядерной ДНК. Флуоресцентные микрофотографии, иллюстрирующие электрофоретическое поведение ядерной ДНК из клеток, подвергнутых воздействию tBHP, показывают типичные структуры ДНК-комет, характеризующиеся отчетливой головкой (интактная ДНК) и хвостом (поврежденная ДНК). Количественная оценка распределения ДНК в кометах свидетельствует о дозозависимом повреждении ДНК фибробластов уже через 1 ч после воздействия tBHP, при этом различий в электрофоретическом поведении ядерной ДНК нормальных и состаренных клеток не выявлено (таблица 1).

Влияние окислительного стресса на жизнеспособность фибробластов оценивали с помощью реагента PrestoBlue™, позволяющего определять

количество метаболически активных клеток по способности восстанавливать флуоресцентный индикатор состояния клеток – резазурин до резорфуина. Установлено, что tВНР в концентрации 0,25 мМ оказывает цитотоксическое действие и достоверно снижает количество жизнеспособных фибробластов через 24 ч, при этом воздействие на нормальные клетки было более выражено, чем на состаренные. При увеличении дозы tВНР до 0,5 мМ погибали практически все нормальные фибробласты, тогда как количество жизнеспособных состаренных клеток превышало 40% (таблица 1).

Влияние окислительного стресса на степень повреждения клеточных мембран фибробластов оценивали по выходу из клеток в культуральную среду цитоплазматического фермента ЛДГ.

Таблица 1 – Влияние tВНР на состояние ядерной ДНК, жизнеспособность и структурную целостность нормальных и экспериментально состаренных фибробластов

Характеристика фибробластов	Условия эксперимента		
	контроль	tВНР 0,25 мМ	tВНР 0,5 мМ
% ДНК в хвосте комет, через 1 ч после воздействия			
Нормальные	3,7±6,2	38,2±25,0**	60,9±14,8**
Состаренные	3,1±5,6	36,8±23,5**	60,0±15,0**
Количество жизнеспособных клеток через 24 ч, в%			
Нормальные	100±6,5	74,8±6,8*	1,6±2,6
Состаренные	100±6,9	82,3±7,5*π	43,6±10,2**ππ
Выход ЛДГ из клеток через 24 ч (% к общему содержанию)			
Нормальные	1,4±2,2	8,9±2,3*	66,5±7,5**
Состаренные	2,1±2,3	2,8±1,9	12,7±3,5*π

Примечание: * - $p < 0,01$; ** – $p < 0,0001$; *** vs контроль; π – $p < 0,05$; ππ – $p < 0,001$ vs нормальные фибробласты

Установлено, что tВНР в концентрации 0,25 мМ вызывает небольшое, но достоверное повреждение клеточных мембран нормальных фибробластов, но не влияет на целостность состаренных клеток. При увеличении дозы tВНР до 0,5 мМ почти 70% ЛДГ нормальных фибробластов определяется в культуральной среде, тогда как в случае состаренных клеток выход ЛДГ составляет только 13% (таблица 1).

Выводы. В данном исследовании показано, что нормальные и состаренные фибробласты по-разному реагируют на окислительный стресс, вызываемый tВНР. В частности, состаренные фибробласты сохраняли структурную целостность и имели достаточно высокую жизнеспособность даже при условиях, вызывавших гибель нормальных клеток. При этом не было выявлено различий в генотоксичности tВНР для нормальных и состаренных фибробластов. Учитывая, что повреждение ДНК, обнаруженное уже через 1 ч после воздействия tВНР, является механизмом, запускающим процессы клеточной гибели, можно предположить, что различия в ответах нормальных и состаренных фибробластов на окислительный стресс связаны с особенностями реализации апоптоза в этих клетках, вследствие которых состаренные фибробласты оказываются более устойчивыми к клеточной гибели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wiley, C. D. The metabolic roots of senescence: Mechanisms and opportunities for intervention / C. D. Wiley, J. Campisi // Nat. Metab. – 2021. – Vol. 3. – P. 1290-1301.
2. Finicelli, M. Cellular Senescence in Physiological and Pathological Processes / M. Finicelli, G. Peluso, T. Squillaro // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23. – P. 1-3.
3. Modeling of the Senescence-Associated Phenotype in Human Skin Fibroblasts / M. Gerasymchuk, G. I. Robinson, O. Kovalchuk, I. Kovalchuk // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23. – P. 1-30.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ НАНОБИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА

Потапович А. И.¹, Костюк Т. В.¹, Шутова Т. Г.², Костюк В. А.¹

¹Белорусский государственный университет

²Институт химии новых материалов НАН Беларуси
Минск, Беларусь

Введение. Окислительный стресс играет центральную роль в патогенезе многочисленных заболеваний, вызывая повреждение клеточных мембран, белков и ДНК. Он участвует в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз и гипертония, нейродегенеративных расстройств, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Усиливая воспалительные процессы, окислительный стресс усугубляет прогрессирование хронических заболеваний [1]. Перспективные терапевтические стратегии при этих состояниях включают использование антиоксидантов. Растения являются основным источником природных антиоксидантов благодаря высокому содержанию флавоноидов и других полифенолов. Хорошо известно антиоксидантное и противовоспалительное действие полифенолов зеленого чая, кверцетина и ресвератрола. Однако, несмотря на их биологический потенциал, клиническое применение полифенолов ограничено прежде всего их плохой растворимостью в воде, что приводит к низкой биодоступности при пероральном приеме. Для преодоления этих ограничений полифенольные молекулы могут быть включены в нанобиологические системы доставки, такие как липосомы или полимерные наночастицы – платформы, которые эффективно повышают биодоступность и стабильность биоактивных соединений. Среди различных биосовместимых наноносителей биоразлагаемые желатиновые наночастицы особенно перспективны для повышения клеточного поглощения и стабильности кверцетина.

Цель. Оценка перспективности наноструктур на основе желатина, как непокрытых, так и покрытых декстрансульфатом (DS) и сополимером хитозан-декстран (CH-DEX), как средств повышения биодоступности кверцетина.

Методы исследования. Кверцетин был инкапсулирован в наноконтейнеры на основе желатина, образуя наночастицы диаметром (140-180) нм. Были приготовлены две композиции: непокрытые желатиновые наночастицы (NP1) и желатиновые наночастицы, покрытые оболочкой DS и CH-DEX (NP2). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью реагента PrestoBlue™. Апоптотические и некротические популяции клеток идентифицировали с помощью проточной цитометрии, используя набор для окрашивания Annexin V-FITC/PI. Повреждение ДНК оценивали с помощью кометного анализа.

Результаты и их обсуждение. Трет-бутилгидропероксид (tBHP) широко используется в научных исследованиях благодаря своей способности генерировать активные формы кислорода внутри клеток, вызывая тем самым окислительное повреждение биомолекул. В данном исследовании воздействие 0,5 мМ tBHP на кератиноциты человека (клеточная линия HaCaT) привело к повреждению ДНК, обнаруживаемому через 1 ч, что подтверждено методом ДНК-кометного анализа. Флуоресцентные микрофотографии, иллюстрирующие электрофоретические картины ядер, подвергнутых воздействию tBHP, показывают типичные структуры ДНК-комет, характеризующиеся отчетливой головкой (интактная ДНК) и хвостом (поврежденная ДНК). Для количественной оценки генопротекторного действия нативного и наноструктурированного кверцетина мы провели анализ ДНК-комет на кератиноцитах после 1 ч инкубации с 0,5 мМ tBHP в присутствии или отсутствии 50 мкМ исследуемых соединений. Результаты показали, что как нативный кверцетин, так и нагруженные кверцетином желатиновые наночастицы существенно влияли на вид ДНК-комет в клетках, подвергнутых воздействию tBHP. В частности, ядра клеток, обработанных только tBHP, демонстрировали кометы с выраженными, диффузными хвостами, классифицированные как категории «3» или «4» на основе визуальной оценки. В отличие от этого, клетки, обработанные одновременно tBHP и нативным или наноструктурированным кверцетином, демонстрировали кометы с минимальным или полным отсутствием образования хвостов; они были классифицированы как категории «0» или «1». Количественный анализ флуоресцентных микрофотографий показал, что в клетках, подвергнутых воздействию только 0,5 мМ tBHP, почти 75% от общего количества ядерной ДНК локализовалось в хвостах комет. Совместное применение tBHP и нативного или наноструктурированного кверцетина снизило содержание ДНК в хвостах до 18%, что указывает на существенную защиту ДНК от окислительного повреждения.

Для выяснения типа клеточной смерти, вызванной tBHP-инициированным окислительным стрессом, и оценки защитных эффектов нативного и наноструктурированного кверцетина был использован метод двойного флуоресцентного окрашивания (аннексин V-FITC и PI). Аннексин V-FITC избирательно связывается с фосфатидилсерином (PS), который в жизнеспособных клетках обычно локализуется на внутренней стороне

плазматической мембраны и недоступен для красителя. На ранних стадиях апоптоза нарушается асимметрия мембраны, что приводит к экстернализации PS и позволяет связываться с аннексином V-FITC, вызывая зеленую флуоресценцию. В тоже время, некротические и поздние апоптотические клетки демонстрируют нарушение целостности мембраны, что позволяет PI интеркалировать в ядерную ДНК и вызывать красную флуоресценцию. Для оценки интенсивности флуоресценции и количественного определения пропорций жизнеспособных (нормальных), некротических, ранних и поздних апоптотических клеток использовали метод проточной цитометрии. Установлено, что после 4-часовой инкубации с 0,5 мМ tBHP 43% клеточной популяции демонстрировали ранний или поздний апоптоз, некротические клетки составляли около 7%. Добавление кверцетина как в свободной форме, так и в виде NP1 и NP2, полностью нивелировало цитотоксическое действие tBHP. В этом случае распределение клеточных популяций совпадало с их соотношением в контрольном образце: почти 90% нормальных клеток, около 10% ранних и поздних апоптотических клеток, а некротические клетки практически отсутствовали.

Цитопротекторное действие как свободного, так и наноструктурированного кверцетина в диапазоне концентраций 12,5-50 мкМ было также подтверждено после 24 ч инкубации с 0,5 мМ tBHP. Установлено, что в отсутствие исследуемых агентов количество метаболически активных клеток, оцениваемое по их способности восстанавливать резорфуина, флуоресцентного индикатора жизнеспособности клеток, уменьшилось почти на 90%. Добавление кверцетина в культуральную среду в сочетании с tBHP существенно снижало развитие окислительного стресса: при концентрации кверцетина 25 мкМ количество жизнеспособных клеток через 24 ч превысило 90%. Цитопротекторная активность кверцетина в условиях tBHP-индуцируемого стресса полностью сохранялась при его использовании в виде непокрытых или модифицированных желатиновых наночастиц.

Выводы. В данном исследовании было показано, что инкапсуляция кверцетина в желатиновые наночастицы позволяет применять его в водных суспензиях без ущерба для антиоксидантной, генопротекторной и цитопротекторной активности. Как свободный, так и инкапсулированный в наночастицы кверцетин одинаково защищал кератиноциты от окислительного повреждения ДНК, некроза и апоптоза в условиях окислительного стресса, вызванного tBHP. Полученные результаты свидетельствуют об эффективном высвобождении кверцетина из желатиновых наночастиц, в том числе из наночастиц, покрытых слоями DS и CH-DEX. Следует отметить, что такая модификация поверхности желатиновых наночастиц может улучшить их устойчивость в желудочно-кишечном тракте и облегчить адресную доставку. В целом, желатиновые наночастицы представляют собой перспективную нанобиологическую систему для повышения биодоступности и терапевтического потенциала фитохимических веществ, способствуя развитию применения нанотехнологий в фармацевтической разработке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sies, H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine / H. Sies // Redox Biol. – 2017. – Vol. 4. – P. 180-183.

**ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНО-ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
ДЛЯ АНАЛИЗА ОТКЛОНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ МИКРОРЕОЛОГИИ
И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Приезжев А. В.¹, Луговцов А. Е.¹, Зинчук В. В.², Муравьев А. В.³

¹*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Москва, Россия*

²*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

³*Ярославский государственный педагогический университет
имени К.Д. Ушинского
Ярославль, Россия*

Введение. Состав крови, а также параметры, характеризующие структуру и динамику крови и тканей, окружающих кровеносные микрососуды, являются факторами, определяющими текучесть крови и эффективность транспорта и доставки газов (кислорода и углекислого газа) и питательных веществ по всему объему человеческого организма.

Цель. Демонстрация возможности использования лазерно-оптических методов для диагностики микрореологии и микроциркуляции крови.

Методы исследования. В современных гемореологических исследованиях широко используются лазерные и оптические методы, позволяющие комплексно изучать отклонения от нормы различных параметров, связанных со структурой и динамикой крови, посредством визуализации и измерения. В частности, используются: диффузное рассеяние света, лазерная дифрактометрия, оптические пинцеты, видеокапилляроскопия, спекл-контрастная спектроскопия, двухфотонная томография и флуоресцентная визуализация.

Первые три метода используются для измерений *in vitro* с использованием свежих образцов крови, взятых у здоровых доноров или пациентов, страдающих различными заболеваниями, такими как диабет и гипертония. Последние четыре метода используются для измерений и визуализации *in vivo*. Кроме того, параметры, связанные с агрегацией эритроцитов, измеряются в модельных растворах определенных белков плазмы, известных как агонисты или ингибиторы агрегации, для изучения механизмов агрегации.

В частности, силы агрегации и дезагрегации отдельных эритроцитов измеряются с помощью оптического пинцета. Индекс агрегации, характерное время агрегации и критическое напряжение сдвига в образцах цельной крови измеряется с помощью лазерного агрегометра, работающего на основе диффузного рассеяния света.

В нашей работе традиционный метод эктацитометрии, используемый для измерения среднего значения деформируемости эритроцитов в образце, усовершенствован таким образом, что становится возможным измерение параметров распределения клеток по деформируемости, что важно для клинического применения метода. Визуализация кровотока в капиллярах осуществляется с помощью методов цифровой капилляроскопии, что позволяет определить ряд параметров кровотока в капиллярах ногтевого ложа человека. Также проводится прижизненная визуализация кровотока на больших участках микроциркуляторной системы у лабораторных животных с использованием лазерной спекл-контрастной спектроскопии.

Результаты и их обсуждение. Приведены данные измерений лазерно-оптическими методами параметров микрореологии и микроциркуляции крови при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Показано, что при указанных заболеваниях наблюдается повышенная агрегация клеток крови и сниженная деформация эритроцитов. Проведен корреляционный анализ параметров микроциркуляции, измеренных *in vivo*, с параметрами микрореологии, измеренными *in vitro*.

Выводы. Лазерно-оптические методы являются простыми дешёвыми и эффективными средствами мониторинга отклонений параметров микрореологии и микроциркуляции крови, ее структуры и динамики при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Выполнено при финансовой поддержке гранта РФФ № 25-15-00172.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВНУТРИВЕННОЙ И НАДВЕННОЙ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ХАРАКТЕРИСТИКЕ ПРО-, АНТИОКСИДАНТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Прокопенко Т. А., Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д.

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии
Минск, Беларусь*

Введение. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – это заболевание с прогрессирующим многоочаговым диффузным поражением головного мозга, проявляющееся неврологическими нарушениями различной степени, обусловленными редукцией мозгового кровотока, повторными транзиторными

ишемическими атаками (ТИА) или перенесенными инфарктами мозга. При прогрессировании ХИМ скорость перфузии снижается до 20-30 мл/100 г/мин, это приводит к недостаточности энергетического обеспечения мозга и глутаматной эксайтотоксичности. Истощение энергетических ресурсов, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот и гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) при нарушении кислородтранспортной функции крови вызывают развитие окислительного стресса. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) способствует нарушению метаболизма нервных клеток с последующим уменьшением ферментативных активностей и неферментативных метаболитов антиоксидантных систем.

Лазерное излучение (ЛИ) – электромагнитное излучение оптического диапазона, которое обладает свойствами когерентности, монохроматичности, поляризованности и направленности, что позволяет создавать высокую концентрацию энергии в нужном месте. На данный момент, несмотря на то, что нет единого мнения о первичном механизме действия НИЛИ на организм, установлен ряд физиологических процессов, доказывающих его высокую эффективность: активация метаболизма ионов кальция, генерация свободных радикалов и АФК, структурное изменение мембран, повышение синтеза макроэргов и митотической активности клеток, увеличение поглощения кислорода тканями и скорости кровотока, образование новых сосудистых коллатералей, уменьшение интенсивности отека и длительности фаз воспаления.

Цель. Изучить влияние внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) и надвечного лазерного облучения (НЛОК) на показатели про-, антиоксидантной системы у пациентов с ХИМ. Определить у них показатели первичного гемостаза и фибринолиза до курсового применения лазерной гемотерапии.

Методы исследования. В исследование вошли 55 пациентов с ХИМ, госпитализированных в неврологические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от получаемого лечения. В 1-ю основную группу вошли 12 пациентов, средний возраст $75,5 \pm 9,9$ лет, которые дополнительно к стандартной терапии получали 7-10 процедур ВЛОК. Вторую основную группу составили 25 пациентов, средний возраст $69,4 \pm 7,6$ лет, получавших 7-10 процедур НЛОК дополнительно к стандартной терапии (СТ). Контрольную группу составили 18 пациентов, средний возраст – $69,3 \pm 10,2$ лет, получавших СТ.

Процедуру ВЛОК осуществляли с помощью полупроводникового лазера «Люзар МП» ($\lambda=0,67$ мкм, выходная мощность 3мВт), продолжительностью лечения 20 минут в количестве 7-10 процедур; НЛОК выполняли ежедневно в количестве 7-10 сеансов по 20 минут с помощью аппарата квантовой терапии «Витязь» ($\lambda=0,81-0,88$ мкм, выходная мощностью 16 ± 4 мВт, магнитная индукция 35 ± 10 мТл). При СТ пациентов с ХИМ использовали антиагреганты, антиоксиданты, симптоматическую терапию.

Исследовали венозную кровь, забор которой осуществляли в 1-е и 2-е сутки госпитализации и после проведенного стационарного лечения.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) в цельной крови определяли методом, основанном на реакции супероксидзависимого окисления кверцетина. Активность каталазы в плазме крови исследовали методом, основанном на способности перекиси водорода образовывать окрашенный комплекс при взаимодействии с солями молибдена. Интенсивность ПОЛ в плазме крови определяли по содержанию вторичных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), по методу В. А. Костюка. Количественное определение антиоксидантной активности (АОА) в плазме крови проводили с помощью набора реагентов «Оксистат» производства ИБОХ НАНБ (РБ) спектрофотометрически. АОА характеризует неферментативную АОС в крови и выражается в размерной молярной концентрации тролокса (водорастворимый аналог витамина Е).

Состояние функциональной активности тромбоцитов определяли с помощью импедансной агрегометрии на автоматическом тромбоагрегометре Multeplate («Roche Diagnostics», Германия) при добавлении индуктора агрегации арахидоновой кислоты (ASPItest). Концентрацию PAI-1 – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (англ. plasminogen activator inhibitor Type 1 (Serpine 1)) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA тест-наборами «Fine Test» (Китай) на иммуноферментном анализаторе «BioTek» (США).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. У пациентов 1-й основной группы на момент госпитализации наблюдалась тенденция к снижению активности СОД на 29% 76,0 (67,3-121,5) Е/мл относительно здоровых лиц 106,3 (92,9-117,6) Е/мл, при этом не происходит изменений активности каталазы, содержания ТБК-П и АОА. После проведенного лечения отмечалась тенденция к увеличению активности СОД на 18%.

До лечения в крови пациентов 2-й основной группы выявлено нарушение в работе ферментативного звена АОС, проявляющееся снижением активности СОД до 81,8 (70,2-97,8) Е/мл ($p=0,0001$), каталазы – 12,0 (6,6-15,6) усл. ед./с·мл ($p=0,006$) и АОА – 1,74 (1,3-2,14) ммоль/л ($p=0,02$) по сравнению со здоровыми лицами. Достоверного изменения концентрации ТБК-П не выявлено. После лечения произошло повышение активности СОД до 100,8 (77,8-129,9) Е/мл ($p=0,002$) наряду с возрастанием активности каталазы до 20,4 (11,4-28,2) усл. ед./с·мл ($p=0,004$) и АОА до 2,09 (1,65-2,35) ммоль/л ($p=0,01$) относительно исходных значений.

У пациентов контрольной группы на момент госпитализации не установлено значительных изменений в про-, антиоксидантном состоянии. После курса СТ происходило уменьшение содержания ТБК-П до 2,1 (1,62-2,6) ммоль/л ($p=0,01$) и увеличение активности СОД до 114,3 (106,0-130,0) Е/мл ($p=0,04$) относительно данных до лечения.

Проведен сравнительный анализ показателей про- антиоксидантной системы у пациентов с ХИМ после СТ и комплексного лечения, включающего ВЛОК или НЛОК: курсовое лечение, включающее ВЛОК или НЛОК, способствует более эффективному повышению АОА, характеризующему неферментативное звено АОС, у пациентов основных групп по сравнению с контрольной ($p=0,05$).

Важнейшим патогенетическим звеном развития и прогрессирования церебрального атеросклероза и ХИМ является дисбаланс показателей гемостаза, провоцирующий и повышающий проатерогенную направленность. По оценке агрегатограмм с индуктором арахидоновой кислотой у пациентов с ХИМ до лечения установлено, что скорость и степень агрегации, площадь под кривой агрегатограммы сопоставимы с таковыми у здоровых лиц, что может быть обусловлено длительным приемом антиагрегантных средств данными пациентами.

Результаты исследования концентрации РАІ-1 у пациентов с ХИМ продемонстрировали его увеличение до 38,7 (23,9; 57,7) нг/мл относительно здоровых лиц – 24,4 (16,4; 29,0) нг/мл, $p=0,01$, что может приводить к снижению фибринолиза и, соответственно, к повышению риска тромбоза. Нами ранее было установлено, что у пациентов с ТИА, происходящей на фоне ХИМ или без таковой, отмечается значительный рост РАІ-1, содержание которого нормализовывалось после применения курса ВЛОК в сочетании со СТ [1].

Выводы. Включение в комплексное лечение лазерной гемотерапии различных длин волн приводит к нормализации показателей антиоксидантной системы, что способствует сохранению мембранных структур эндотелиальных и нервных клеток при ХИМ и может приводить к замедлению темпов прогрессирования патологического процесса. Установленное повышение содержания РАІ-1 в плазме крови до лечения демонстрирует возрастание риска развития тромбоза у пациентов с ХИМ, приводящее как к развитию острых нарушений мозгового кровообращения (инсульт, ТИА), так и усугублению хронизации ишемии головного мозга. Нормализация РАІ-1 у данных пациентов способствует снижению риска развития подобных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прокопенко, Т.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние про- антиоксидантного баланса, систему первичного гемостаза и морфологию крови при транзиторной ишемической атаке / Т. А. Прокопенко, Н. И. Нечипуренко, И. Д. Пашковская // Новости медико-биологических наук. – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 194-206.

АССОЦИАЦИЯ ЗНАЧЕНИЙ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ В 1-2 СУТКИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, С ДОЛГОСРОЧНЫМ ПРОГНОЗОМ

Пронько Т. П.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. В развитии атеротромбоза и тромботических осложнений ведущую роль играет гиперкоагуляционный синдром, триггером которого в значительной степени является увеличение активности тромбоцитов [1]. Косвенно судить о функциональной активности тромбоцитов можно по их морфометрическим характеристикам, тромбоцитарным индексам, определяемым с помощью автоматических анализаторов [2]. MPV (Mean Platelet Volume) – средний объем тромбоцитов. Увеличение MPV свидетельствует о преобладании молодых, более крупных форм тромбоцитов. Молодые тромбоциты содержат больше плотных гранул, метаболически более активны и способны быстрее агрегировать. PDW (Platelet Distribution Width) – ширина распределения тромбоцитов по объему. Характеризует степень анизоцитоза (неодинаковости по размеру). Высокий PDW указывает на высокую неоднородность популяции, что часто сопутствует активному тромбоцитопозу и циркуляции молодых, активных клеток. PCT (Plateletcrit) – тромбокрит, показывает объемную долю тромбоцитов в цельной крови. Отражает общую массу функционирующих тромбоцитов [2]. Сведения о связи тромбоцитарных индексов с долгосрочным прогнозом у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) разноречивы [3, 4].

Цель. Изучение ассоциаций значений тромбоцитарных индексов, определяемых в 1-2 сутки развития острого ИМ, с долгосрочным прогнозом.

Методы исследования. В исследование включены 448 пациентов с острым ИМ, проходивших стационарный этап лечения в Гродненском областном клиническом кардиологическом центре. Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждым пациентом, включенным в исследование.

Критерии включения в исследование: наличие ИМ не более 2-дневной давности, лица обоего пола, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: ИМ более 2-дневной давности, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность выше IIIA, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Большая часть пациентов получали двойную антитромбоцитарную терапию, включающую АСК 75 мг/сутки, клопидогрел нагрузочная доза на догоспитальном этапе 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сутки, 12 пациентов получали вместо клопидогрела – тикагрелор 180 мг/сутки, 15 пациентов получали клопидогрел в поддерживающей дозе 150 мг/сутки, 23 пациента получали АСК в поддерживающей дозе 100-150 мг/сутки.

Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов: MPV, PDW, PCT проводили цитопроточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Япония при поступлении в стационар (через не менее 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела).

После этапа реабилитации за пациентами проводилось проспективное наблюдение, в течение от 1 до 69 месяцев, в среднем 61,0 [32,0; 65,0] месяц. Из 448 пациентов, принявших участие в исследовании, информацию о дальнейших событиях удалось получить у 443 человек. Связь с пациентами или их родственниками осуществлялась посредством телефонных контактов, либо анализировалась медицинская документация.

Для проведения статистического анализа данных использовалась программа Statistica 10. Описательные статистики численных показателей представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]), так как все указанные показатели были распределены по законам, отличным от нормального (для проверки нормальности использовался критерий Лиллиефорса). Для сравнения численных переменных между двумя независимыми группами использовался U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения долей (процентов) бинарных переменных использовался критерий χ^2 -Пирсона с поправкой Йетса. Для оценки выживаемости использовался тест Каплана-Мейера. Для определения прогностической ценности переменных использовался регрессионный анализ Кокса. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. За период наблюдения за пациентами зарегистрировано 156 событий, из них смерть – 52 случая, повторный ИМ – 32, ишемический инсульт – 14, тромбозы периферических артерий – 2, развитие повторного острого коронарного синдрома (ОКС), потребовавшего госпитализации – 56. Причины смерти: хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 23 случая, атеротромбоз – 13, онкология различной локализации – 9, инфекция Covid-19 – 5, энцефалопатия – 1, несчастный случай – 1.

Для дальнейшего анализа пациенты поделены на группы, группа 1 – 287 человек без событий, группа 2 – 117 человек с событиями атеротромботического генеза (смерть от атеротромбоза, повторный ИМ, инсульт, повторный ОКС, потребовавший госпитализации, тромбоз периферических артерий).

По клиническим показателям возраст, вид ИМ, показатели биохимического анализа крови группы были сопоставимы. Различия выявлены в группе 2 по сравнению с группой 1 по полу (в группе 2 было больше женщин

(27,4% против 17,4%; $\chi^2=4,5$; $p=0,035$), по частоте встречаемости перенесенного ранее ИМ (в группе 2 – 29,9% случаев ИМ в анамнезе против 9,8% в группе 1; $\chi^2=24,2$; $p=0,0000$), по продолжительности артериальной гипертензии (АГ) (10,0 [3,0; 15,0] лет против 5,0 [1,0; 10,0] лет, $p=0,0016$) и продолжительности ИБС (1,0 [0,0; 6,0] лет против 0,0 [0,0; 2,0] лет, $p=0,00017$).

По данным общего анализа крови, таким как количество лейкоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов группы были сопоставимы. Отличия выявлены в группе 2 против группы 1 по количеству эритроцитов (4,56 [4,30; 4,94] $\times 10^{12}/л$ против 4,79 [4,47; 5,10] $\times 10^{12}/л$, $p=0,0049$), гемоглобину (146,0 [135,0; 156,0] г/л против 150,0 [139,0; 160,0] г/л, $p=0,023$), тромбоцитарным индексам MPV (4,9 [4,3; 6,5] фл против 4,7 [4,1; 5,6] фл, $p=0,041$), PDW (17,9 [16,8; 18,4]% против 18,3 [17,8; 18,9]%, $p=0,00016$) и PCT (0,11 [0,09; 0,14]% против 0,10 [0,08; 0,12]%, $p=0,027$).

Наиболее выраженные различия получены по значениям PDW, что свидетельствует о том, что более низкая вариабельность размера тромбоцитов в группе 2 говорит о преобладании крупных, функционально активных тромбоцитов (обычно более тромбогенных). Что подтверждается показателем MPV, который выше в группе 2, что классически связано с повышенной агрегационной способностью тромбоцитов. PCT в нашем исследовании также выше в группе с неблагоприятным прогнозом. Обращает внимание, что общее количество тромбоцитов в исследуемых группах не различалось, следовательно, качественные, а не количественные характеристики тромбоцитов определяют прогноз.

Выводы. Тромбоцитарные индексы, определяемые в 1-2 сутки развития ИМ ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у пациентов данной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева, Т. О. Роль тромбоцитов в патогенезе атеросклероза / Т. О. Николаева // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 106-119.
2. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования (обзор) / Л. И. Малинова, Н. В. Фурман, П. В. Долотовская [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 813-820.
3. Prognostic value of a decrease in mean platelet volume, platelet distribution width, and platelet-large cell ratio for major adverse cardiovascular events after myocardial infarction without ST-segment elevation: An observational study / E. Bećirović, K. Ljuca, M. Bećirović [et al.] // Biomol Biomed. – 2023. – Vol. 23, № 5. – P. 866-872.
4. Predictive Role of Platelet-Associated Indices on Admission and Discharge in the Long-Term Prognosis of Acute Coronary Syndrome Patients / G. Psarakis, I. Farmakis, S. Zafeiropoulos [et al.] // Angiology. – 2022. – Vol. 73, № 5. – P. 453-460.

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА В ПОДДЕРЖАНИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ

Рабковская Е. М., Гросс Е. П., Ромейко Т. И.

Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь

Введение. Окислительный стресс представляет собой динамический дисбаланс между скоростью образования активных форм кислорода (АФК) и способностью к их удалению эндогенной антиоксидантной защитной системы. Это приводит к повышению уровня АФК и интенсивному взаимодействию свободных радикалов с биомакромолекулами, что, в свою очередь, вызывает митохондриальную дисфункцию, повреждение механизмов репарации ДНК, окислительную модификацию биомакромолекул и каскадные реакции запрограммированной гибели клеток [1]. Молекулярный водород обладает избирательным антиоксидантным действием, то есть он специфически нейтрализует вредные свободные радикалы $\bullet\text{OH}$ и ONOO^- , но не влияет на другие супероксидные анионы и пероксиды, участвующие в нормальных физиологических процессах [2, с. 4135]. Кроме того, молекулярный водород может активировать эндогенную антиоксидантную систему, повышая экспрессию и активность Nrf2, транскрипционного фактора, который индуцирует экспрессию различных антиоксидантных ферментов [3], тем самым усиливая активность таких антиоксидантных ферментов, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза. Водород опосредует регуляцию АФК через Nrf2, ингибируя активацию инфламмосомы NF- κ B/NLRP3 и достигая синергического антиоксидантно-противовоспалительного эффекта [4]. Учитывая способность молекулярного водорода к селективной нейтрализации агрессивных радикалов и активации эндогенных защитных систем, представляло научный интерес оценить данные эффекты в условиях *in vitro*.

Цель. Изучить роль молекулярного водорода в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия в опытах *in vitro*.

Методы исследования. Объектом исследования явилась кровь, которая была разделена на две серии, которые включали в себя по четыре экспериментальные группы. В первой серии первая группа служила контролем. Вторую, третью и четвертую группы обрабатывали газовой смесью, содержащей 2-% водород, в термостатируемом сатураторе в течении 5 минут. Во второй группе измеряли показатели сразу после насыщения. Время инкубации для третьей группы составляло 30 минут, для четвертой – 60 минут. Во второй серии первая группа – контроль. Вторую, третью и четвертую группы обрабатывали газовой смесью, содержащей 2-% водород, в термостатируемом сатураторе в течении 10 минут. Во второй группе измерения

проводили сразу после насыщения. Время инкубации для третьей группы составляло 30 минут, для четвертой – 60 минут.

Активность свободнорадикальных процессов оценивали по содержанию первичных (диеновые конъюгаты (ДК)) и вторичных (малонового диальдегида (МДА)) продуктов. Измерение уровня ДК основано на определении интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 233 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов (Камышников В. С., 2002). Метод определения содержания малонового диальдегида основан на реакции между МДА и другими низкомолекулярными диальдегидами и тиобарбитуровой кислотой, которая протекает в условиях высокой температуры и кислого значения рН с образованием триметинового комплекса, окрашенного в розовый цвет; интенсивность данной окраски измеряли с помощью спектрофотометра (Камышников В. С., 2002).

При определении активности каталазы в гемолизатах использовали колориметрический метод М. А. Королюка (Королюк М. А. и др., 1968), основанный на регистрации количества окрашенного продукта реакции при взаимодействии перекиси водорода с солями молибденовокислого аммония, имеющим максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм. Определение содержания глутатиона в гемолизатах эритроцитов осуществляли по образованию комплекса восстановленного глутатиона с реактивом Элмана (Sedlak et. al. 1968), регистрируемого при длине волны 412 нм на спектрофотометре PV1251С (ЗАО «СОЛАР», Беларусь).

Достоверность полученных данных, с учетом размеров малой выборки и множественных сравнений, оценивали с использованием U-критерия Манна–Уитни. Результаты представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Величина p рассчитана с учетом поправки на множественные сравнения Бонферрони. Критический уровень значимости принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При насыщении крови газовой смесью установлено снижение концентрации диеновых конъюгатов в плазме крови. При экспозиции 30 и 60 минут показатели уменьшились на 21,7% и 32,8% ($p \leq 0,05$) соответственно относительно контроля. В эритроцитарной массе достоверное снижение содержания ДК на 11,2% ($p \leq 0,05$) отмечалось лишь при 60-минутной экспозиции. Зафиксировано уменьшение содержания малонового диальдегида в плазме сразу после насыщения, а также через 30 и 60 минут – на 15,1%, 25,7% и 51,7% ($p \leq 0,05$) соответственно. В эритроцитарной массе уровень МДА при экспозиции 30 и 60 минут снизился на 18,6% и 26,9% ($p \leq 0,05$) соответственно.

Насыщение крови газовой смесью, содержащей 2-х% молекулярный водород, в течение 10 минут приводило к снижению уровня ДК в эритроцитах при экспозиции 30 и 60 минут на 14,3% и 17,8% ($p \leq 0,05$) соответственно. В плазме крови содержание ДК при экспозиции 30 минут снизилось на 22,6% и при 60 минутах на 39,7% ($p \leq 0,05$) в сравнении с контролем. Статистически

значимое снижение концентрации МДА выявлено при экспозиции 30 и 60 минут как в плазме, так и в эритроцитарной массе.

Известно, что $\bullet\text{OH}$ -радикал выступает основным триггером цепных реакций свободного радикального окисления. Благодаря высокой диффузионной способности водород может накапливаться в липидной фазе, в частности в областях расположения ненасыщенных липидов, являющихся мишенью для первичных радикальных атак, и ингибировать образование перекисей. При этом молекулярный водород селективно нейтрализует агрессивные $\bullet\text{OH}$ -радикалы, не затрагивая функционально значимые АФК, участвующие в физиологических сигнальных процессах [5, с. 2795].

При 5-минутном насыщении крови 2%-ной газовой смесью и последующей 30-минутной экспозиции значимых изменений активности антиоксидантных систем не выявлено. Однако при увеличении времени экспозиции до 60 минут активность каталазы возросла на 41,3% ($p \leq 0,05$) относительно контроля. При 10-минутном насыщении повышение активности данного фермента составило 24,8% и 36,9% ($p \leq 0,05$) (экспозиция 30 и 60 минут соответственно). Насыщение газовой смесью в течении 5 минут при экспозиции 30 и 60 минут приводило к увеличению содержания восстановленного глутатиона на 33,3% и 44,1% ($p \leq 0,05$), в то время как при 10-минутном насыщении увеличение данного показателя составил 18,4% и 23,1% ($p \leq 0,05$) соответственно. Увеличение активности каталазы и восстановленного глутатиона указывает на рост метаболической активности.

Выводы. Насыщение крови газовой смесью, содержащей 2%-ной молекулярный водород, в течении 5 и 10 минут приводит снижению уровня продуктов свободнорадикального окисления (ДК и МДА) в плазме и эритроцитарной массе. Наибольшее снижение показателей продуктов перекисного окисления липидов наблюдается через 60 минут после насыщения, что обусловлено активацией антиоксидантной системы, выражающейся в повышении активности каталазы и уровня восстановленного глутатиона, демонстрируя роль молекулярного водорода как фактора, способствующего поддержанию прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? / T. Hussain, B. Tan, Y. Yin [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. – Vol. 2016, № 1. – Art. 7432797.
2. Molecular Hydrogen Regulates PTEN-AKT-mTOR Signaling via ROS to Alleviate Peritoneal Dialysis-related Peritoneal Fibrosis / H. Lu, W. Chen, W. Liu [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2020. – Vol. 34, № 3. – P. 4134-4146.
3. Molecular Hydrogen Promotes Retinal Vascular Regeneration and Attenuates Neovascularization and Neuroglial Dysfunction in Oxygen-induced Retinopathy Mice / Y. Guo, J. Qin, R. Sun [et al.] // *Biological Research*. – 2024. – Vol. 57, № 1. – Art. 43.
4. 2-Fluorofucose Attenuates Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress in HepG2 Cells via Nrf2/keap1 and NF- κ B Signaling Pathways / M. Tu, X. Fan, J. Shi [et al.] // *Life*. – 2022. – Vol. 12, № 3. – Art. 406.

5. Hydrogen rich water consumption positively affects muscle performance, lactate response, and alleviates delayed onset of muscle soreness after resistance training / M. Botek, J. Krejčí, A. McKune [et al.] // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2022. – Vol. 36, № 10. – P. 2792-2799.

АДАПТАЦИОННЫЕ СИМПАТИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОМЕТРИЯ КРЫСЫ В ФАЗУ МЕТЭСТРУСА

Реут П. Г., Руткевич С. А.

*Белорусский государственный университет
Минск, Беларусь*

Введение. Одним из ключевых вопросов классической физиологии является вклад нервной системы в регуляцию сократимости миомерии млекопитающих в разные фазы оварийного цикла. Ввиду дисрегуляции сократимости миомерии у женщин развивается дисменорея с выраженным болевым синдромом. Как отмечают авторы, в развитии данного состояния у половины процента населения женщин отмечается чрезмерное влияние со стороны парасимпатического отдела нервной системы, у 30% превалирует роль симпатической нервной системы, а у 20% отмечают смешанное действие автономной нервной системы [1].

Афферентные пути от матки проходят в транзите с афферентными волокнами брюшного аортального сплетения [2, 3]. Также по данным литературы афферентные волокна в составе подкожного нерва бедра направляются к тем же нервным центрам спинного мозга, где осуществляется эфферентная иннервация миомерии [4]. В связи с вышеперечисленным изучение воздействия стимуляции данных нервов на возбудимость миомерии является актуальной для возможной коррекции дисрегуляции миомерии.

Цель. Изучить направленность эффекта и степень его выраженности при стимуляции волокон брюшного аортального сплетения и подкожного нерва бедра в фазе метэструса.

Методы исследования. Эксперименты проводились в двух независимых выборках на 8 аутбредных половозрелых не беременных крысах (225±8 г). Животных наркотизировали уретаном (1,5-2 г/кг внутривентриально). Затем проводили лапаротомию и регистрировали электрическую активность миомерии с помощью прижимных биполярных хлорсеребряных электродов. Фиксировали фон в течение 20-25 минут. Затем в первой выборке животных препарировали брюшное аортальное сплетение и стимулировали его переменным током (сила тока 0,2 мА, частота 5 Гц, длительность импульса 0,1 мс), а во второй выборке препарировали подкожный нерв бедра и аналогично стимулировали его переменным током. После завершения

воздействий также регистрировали электрическую активность миометрия. Анализировали длительность залпов моторных потенциалов (с), период электрофизиологического «покоя» (с), максимальную амплитуду (мкВ) и среднюю частоту (Гц) залпов моторных потенциалов. Для определения фазы эстрального цикла проводили цитологический анализ вагинальных мазков, окрашенных красителем Романовского [5].

Статистический анализ проведен с использованием t-критерия Стьюдента для выборок с нормальным распределением, и с использованием критерия Вилкоксона для выборок, не соответствовавших нормальному распределению в программе Statistica. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (параметрические данные), медиана (первый; третий квартили) (непараметрические данные). ЭГГ регистрировали каналом для полиграфической регистрации прибором «Нейрон-Спектр-4/П» («Нейрософт», Россия). Электростимуляцию нервов осуществляли аппаратом «РАДИУС-01 Интер СМ» («Клэр». Республика Беларусь).

Результаты и их обсуждение. По результатам цитологического исследования все самки были в фазе метэструса. Эту фазу эстрального цикла, как следует из статей, следует ассоциировать с менструальной фазой овариально-менструального цикла у человека [6]. Фоновая активность в данную фазу характеризовалась достаточно высоким электрогенезом. Длительность залпов моторных потенциалов составила 29,8(15;45) с, длительность «покоя» – 36(26;50) с. Максимальная амплитуда была в диапазоне 150,3±39 мкВ, а средняя частота – 1,8±0,5 Гц.

После первой стимуляции волокон брюшного аортального сплетения (n=4) длительность формирования залпов моторных потенциалов незначительно уменьшилась (27(25;35) с), а длительность отсутствия электрогенеза, наоборот, увеличилась до 87(41;173) с. Значения максимальной амплитуды снизились до 63±15 мкВ (при p<0,05), а средней частоты до 1,5±0,4 Гц. После повторного электрораздражения афферентных проводников брюшного аортального сплетения наблюдалась такая же тенденция, но более выраженная. Длительность залпов уменьшилась до 20(18;31) с, длительность «покоя» увеличилась до 89(35;100) с. Максимальная амплитуда также снизилась до 32±7 мкВ, а средняя частота – 1±0,1 Гц.

После первой стимуляции проводников подкожного нерва бедра (n=4) наблюдали схожую тенденцию в направленности эффекта. Длительность залпов практически не изменилась (28(15;35) с), а период отсутствия электрогенеза увеличился до 47(31;54) с. Максимальная амплитуда снизилась до 139±47 мкВ, а средняя частота – 1,25±0,3 мкВ. После повторной стимуляции импульсным током афферентных волокон подкожного нерва бедра длительность залпов снизилась до 25(20;39) с, длительность «покоя» увеличилась до 68(41;100) с. Значения максимальной амплитуды снизились до 54±13 мкВ, а средней частоты – 1±0,4 Гц.

Выводы. Зарегистрированные эффекты стимуляции проводников брюшного аортального сплетения и подкожного нерва бедра в метэструс были

однаправленными, различаясь размахом реакции. Установленные ингибирующие симпатические эффекты свидетельствуют о том, что симпатические преганглионарные нейроны, управляющие функциональной активностью миометрия матки, являются общим конечным путем для афферентных волокон в составе брюшного аортального сплетения и подкожного нерва бедра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елесина, И. Г. Особенности нейроэндокринной регуляции менструальной функции у девушек-подростков с олигоменореей : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Елесина Ирина Геннадьевна. – Ростов н/Д, 2016. – 137 с.
2. Булыгин, И. А. Электрофизиологический анализ висцеральных афферентных систем / И. А. Булыгин, В. В. Солтанов. – Москва : Наука и техника, 1973. – С. 336.
3. Реализация регуляторных влияний на миометрий в разные фазы эстрального цикла крысы / П. Г. Пигуль, А. А. Раткин, С. А. Руткевич, А. Г. Чумак // Новости медико-биологических наук. – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 178-185.
4. Гаде, Ф. Сегментарная иннервация: графический синтез соответствий между дерматомами, миотомами, склеротомами и висцеротомами. Систематический обзор научных работ и публикаций о дерматомах, миотомах, склеротомах и висцеротомах для разработки графического синтеза соматовисцеральных соответствий / Ф. Гаде // Российский остеопатический журнал. – 2019. – № 3-4. – С. 150-163.
5. Определение фаз эстрального цикла белых крыс по клеточному составу влагалищных мазков / Т. Э. Владимирская, И. А. Швед, С. Г. Криворот [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2011. – № 4. – С. 88-91.
6. Objective and comprehensive characterization of uterine peristaltic activity throughout the menstrual cycle by means of intracavitary electrohysterography, a cohort study / J. Alberola-Rubio, Ju. M. Mira-Tomas, A. Diaz-Martinez [et al.] // Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica. – 2026. – Vol. 105, № 1. – P. 156-165.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ-5-АМИНОАЛКИЛСУЛЬФАНИЛ ТИОТЕТРАЗОЛОВ

Родионова О. М., Селина Е. Н., Мызников Л. В., Шабанов П. Д.

*Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург, Россия*

Введение. Любой патологический процесс может сопровождаться гипоксией, которая осложняет течение основного заболевания. В связи с этим актуальным является поиск и внедрение безопасных, активных препаратов с высокой эффективностью против острой гипоксии. При поиске новых антигипоксантов мы обратили внимание на тиотетразолы, которые в настоящее время активно изучаются в качестве потенциальных антибактериальных, противотуберкулезных и противораковых препаратов [1]. В ряду тетразолов

описано несколько оригинальных высокоэффективных препаратов, обладающих противоязвенным, противовоспалительным действием [2] и антиоксидантными свойствами [3]. Однако их антигипоксическое действие ранее изучено не было.

Цель. Изучение антигипоксической активности трех новых синтезированных соединений на основе сульфанилтетразолов при различных видах острой гипоксии.

Методы исследования. В экспериментах использовали 300 беспородных мышей-самцов массой 25-28 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде. Антигипоксические свойства новых производных тиотетразолов изучали на четырех моделях острой гипоксии: нормобарической гипоксии в гипоксической камере с регулируемым газовым составом, меняя концентрацию кислорода в газовой смеси с 21% до 2% путем вытеснения его азотом [4, 5], гипоксии с гиперкапнией, гемической гипоксии, гистотоксической гипоксии [4]. Об эффективности соединений судили по продолжительности жизни мышей, оцениваемой в минутах, по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор в эквивалентном объеме, и группой с препаратом сравнения. Изучаемые новые синтетические производные тиотетразолов ИЭМ-2440, ИЭМ-2441, ИЭМ-2442 [6] вводили мышам внутрибрюшинно за 45 минут до моделирования гипоксии в дозах 25 и 50 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали антигипоксикс мексидол в дозе 200 мг/кг, который вводили также, как и изучаемые соединения внутрибрюшинно за 45 минут до гипоксического воздействия. Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 6. Показатели в контрольной и экспериментальных группах сравнивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое значение и стандартную ошибку среднего.

Результаты и их обсуждение. В настоящей работе впервые изучена антигипоксическая активность производных тиотетразолов ИЭМ-2440, ИЭМ-2441, ИЭМ-2442. Соединения по-разному влияли на противогипоксическую устойчивость подопытных мышей в зависимости от вида гипоксических состояний (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние производных тиотетразолов на продолжительность жизни мышей в модельных условиях острой гипоксии (в% к контролю)

Препарат	Дозы, мг/кг	Гипоксическая гипоксия с гиперкапнией	Гемическая гипоксия	Гистотоксическая гипоксия	Гипоксия в гипоксической камере
ИЭМ-2440	25	117±10	116±8	152±6*	-
	50	119±5*	115±12	145±6*	119±10*

Продолжение таблицы 1

ИЭМ-2441	25	118±12	164±20*	150±12*	-
	50	152±24*	144±16*	152±17*	120±9*
ИЭМ-2442	25	120±6*	101±9	100±7	-
	50	128±4*	90±3	119±7	114±5*
Мексидол	200	131±6*	117	143±9*	126±11*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

На модели гипоксии с гиперкапнией наибольшую активность проявило соединение ИЭМ-2441 в дозе 50 мг/кг, которая достоверно увеличивала продолжительность жизни мышей на 52%, что в 1,7 раза превосходит эффект мексидола. ИЭМ-2440 и ИЭМ-2442 были менее активны. По антигипоксической активности изучаемые соединения можно расположить в следующем порядке: ИЭМ-2441 > ИЭМ-2442 > ИЭМ-2440. В условиях острой гемической гипоксии выраженное защитное действие оказывало соединение ИЭМ-2441 в дозах 25 и 50 мг/кг, оно достоверно увеличивало продолжительность жизни экспериментальных животных на 64 и 44%, соответственно. Соединение ИЭМ-2440 на данной модели было мало эффективно, а у ИЭМ-2442 антигипоксический эффект отсутствовал. На модели острой гистотоксической гипоксии достоверный защитный эффект оказывали соединения ИЭМ-2440 и ИЭМ-2441 в дозах 25 и 50 мг/кг, достоверно увеличивая продолжительность жизни мышей на 45% – 52%, не уступая при этом по выраженности противогипоксического действия мексидолу. Защитный эффект ИЭМ-2442 был менее значим. При использовании пробы нарастающей гипоксии, в ходе которой концентрацию кислорода во вдыхаемой азотно-кислородной газовой смеси изменяли с 21 до 2% при нормальном барометрическом давлении, соединения ИЭМ-2440 и ИЭМ-2441 в дозе 50 мг/кг оказывали антигипоксантное действие, сравнимое по значимости с мексидолом.

Полученные результаты свидетельствуют о различных механизмах антигипоксического действия производных тиотетразолов. Выраженный защитный эффект исследуемых соединений в модельных условиях гипоксической гипоксии и гипоксии с гиперкапнией свидетельствует о наличии антигипоксантных свойств, но не раскрывает их механизм действия. Высокая антигипоксическая активность в условиях гемической гипоксии свидетельствует о том, что действие соединений направлено или на устранение механизмов снижения кислородной емкости крови, или на процессы отдачи кислорода гемоглобину тканям и его утилизации в реакции клеточного дыхания. Наличие превалирующей активности на модели гистотоксической гипоксии свидетельствует о том, что вещество выключает механизм повреждения транспорта электронов по дыхательной цепи, или шунтирует этот процесс на уровне митохондриальных электрон-транспортных систем [1, с. 79]. Кроме того, исходя из химической структуры изучаемых соединений, можно предположить наличие у них антиоксидантных свойств.

Таким образом, производные тиотетразолов ИЭМ-2440, ИЭМ-2441 и ИЭМ-2442 проявляют антигипоксическую активность, выраженность которой зависит от вида гипоксического воздействия, индивидуальной устойчивости животных к гипоксии, химического строения вещества, его дозы и механизма действия.

Выводы. На основании полученных данных установлено, что соединение ИЭМ-2441 является наиболее активным, оказывая выраженное антигипоксическое действие на всех четырех моделях гипоксии. Наибольший положительный эффект ИЭМ-2440 выявлен на модели гистотоксической гипоксии, а соединения ИЭМ-2442 – на модели гипоксии с гиперкапнией. Данные соединения являются перспективными для дальнейшего изучения и потенциального использования в качестве антигипоксических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тетразолы с кислород-, серо- и селенсодержащими заместителями / Л. В. Мызников, С. В. Ворона, Т. В. Артамонова, Ю. Э. Зевацкий // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – № 4. – С. 923-938.
2. Synthesis and pharmacological evaluation of tetrazolobenzimidazoles as novel anti-inflammatory agents / M. A. Kale, R. B. Nawale, M. R. Peharkar, S. V. Kuberkar // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 118-126.
3. Dalal, M. Ja. Synthesis, Characterization and Antioxidant Evaluation of Some Tetrazole Derivatives / M. Ja. Dalal, A. H. Mekky // Indonesian Journal of Chemistry. – 2022. – Vol. 22, № 6. – P. 1596.
4. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств : методические рекомендации / Н. Н. Каркищенко, В. Н. Каркищенко, Е. Б. Шустов [и др.]. – Москва : Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, 2017. – 97 с.
5. Антигипоксические свойства 2-этилтиобензимидазола сукцината / Е. Н. Селина, И. Б. Крылова, А. В. Любимов [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2025. – Т. 23, № 3. – С. 287-293.
6. Патент № 2809486 С2 Российская Федерация, МПК С07D 257/04, А61К 31/41, А61Р 9/00. Средство, проявляющее антигипоксическую активность : № 2022115631 : заявл. 08.06.2022 : опубл. 12.12.2023 / Л. В. Мызников, О. М. Родионова, А. Ф. Сафонова, П. Д. Шабанов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Институт экспериментальной медицины".

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА T786C ГЕНА ENOS НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КИСЛОРОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Романчук В. В.¹, Садовнича Я. Ю.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

Введение. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) остается одной из ведущих причин необратимой слепоты во всем мире, представляя собой мультифакторное заболевание с наследственной предрасположенностью. Несмотря на достигнутые успехи в контроле внутриглазного давления (ВГД), у значительной части пациентов нейродегенеративный процесс продолжает прогрессировать [1]. Это диктует необходимость детального изучения генетических маркеров, ответственных за негидродинамические факторы патогенеза, в частности – за состояние глазного кровотока.

Ключевым регулятором сосудистого тонуса и микроциркуляции в тканях глаза является оксид азота (NO), синтезируемый эндотелиальной синтазой (eNOS). Одной из наиболее значимых генетических вариаций, влияющих на функциональную активность этого фермента, является полиморфизм T786C (rs2070744) в промоторной области гена eNOS. Замена тимина на цитозин приводит к существенному снижению скорости транскрипции гена, что влечет за собой развитие эндотелиальной дисфункции.

Актуальность изучения данного полиморфизма при ПОУГ обусловлена его ролью в развитии ишемии и вазоспазма диска зрительного нерва. Нарушение продукции NO провоцирует изменение перфузионного давления, что делает решетчатую пластинку склеры и нервные волокна более уязвимыми к механическому стрессу. Кроме того, полиморфизм rs2070744 рассматривается как потенциальный биомаркер для выделения групп риска, предрасположенных к агрессивному течению глаукомы и ранней потере зрительных функций [2].

Исследование взаимосвязи аллеля 786C с развитием глаукомной оптической нейропатии позволит расширить представления о молекулярно-генетических основах заболевания и создать базу для разработки персонализированных стратегий фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПОУГ.

Методы исследования. В исследование вошли 100 пациентов с ПОУГ, среди которых 53 мужчины и 47 женщин, средний возраст – 65,0±6,56 лет. Все участники не имели родственных связей между собой. В качестве контрольной группы было набрано 30 человек без глаукомы: 17 мужчин и 13 женщин, средний возраст – 63,0±6,46 лет. Диагноз и стадия заболевания определялись на основании комплексного офтальмологического обследования.

Включение в основную группу происходило при наличии клинически подтверждённого диагноза ПОУГ и компенсированного ВГД, соответствующего установленным стандартам для стадии. Исключались пациенты, перенесшие офтальмохирургию менее 6 месяцев назад, с выраженными аномалиями рефракции, другими офтальмопатологиями (кроме катаракты), активно воспалительными или системными заболеваниями (например, диабетом, сердечно-сосудистыми болезнями, онкологией, почечной и печёночной недостаточностью). Контрольная группа подбиралась по тем же критериям исключения. В обеих группах преобладали возрастные сосудистые патологии: ИБС, атеросклероз, гипертония 1-2 стадии.

Для выделения ДНК использовали буккальный эпителий. Генотипирование SNP rs1799983 в гене eNOS проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN, Германия) в соответствии с протоколом реакции фирмы-производителя (ООО «Синтол», Российская Федерация) к указанному полиморфизму.

Анализ связи между полиморфизмами генов и исследуемыми переменными проводился с использованием онлайн-сервиса SNPstats. В рамках этого анализа была выполнена проверка условий равновесия Харди – Вайнберга, рассчитывались таблицы сопряженности, значения отношения шансов с 95%-ными доверительными интервалами, а также р-значения для проверки гипотез о наличии статистически значимых различий и информационные критерии (Байесовский и Акаике). Критерий статистической значимости устанавливался при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ распределения аллелей полиморфного варианта T786C (rs2070744) показал преобладание гетерозиготных генотипов T/C. Частотный профиль выявленных аллелей не имел статистически значимых отклонений от популяционных стандартов и соответствовал равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,42$), что послужило основой для дальнейшего моделирования типов наследования признака.

При построении статистических моделей наследования для локуса rs2070744 наиболее высокая прогностическая ценность взаимосвязи генотипа и уровня нитрат/нитритов в плазме крови при ПОУГ была зафиксирована у доминантной модели. У носителей вариантного аллеля С (группа генотипов T/C и C/C) наблюдались более высокие значения уровня нитрат/нитритов по сравнению с гомозиготами по дикому типу (ТТ). Поэтому наличие хотя бы одного мутантного аллеля С (генотипы T/C и C/C) оказывается достаточным для статистически значимого изменения фенотипа. Для оценки эффективности доставки кислорода был проанализирован уровень $p50_{\text{станд}}$, значения которого в исследуемой группе варьировали в зависимости от носительства вариантных аллелей. Статистически достоверное влияние на показатель $p50_{\text{станд}}$ также обнаружено при доминантной генетической модели. Установленный рост показателя у носителей T/C+C/C свидетельствует об облегчении дезоксигенации гемоглобина в ответ на гиперпродукцию монооксида азота.

Анализ вклада промоторного локуса T786C позволил выявить доминантный характер его влияния на метаболический профиль пациентов. Носительство аллеля С (генотипы T/C и C/C) ассоциировано с достоверной гиперпродукцией монооксида азота, что выступает триггером для роста показателя p50_{станд.} Это подтверждает роль регуляторной зоны гена eNOS в обеспечении эффективной оксигенации тканей, указывая на то, что даже гетерозиготное состояние по минорному аллелю обеспечивает значимый прирост адаптивного потенциала системы транспорта газов кровью.

Полученные нами данные о значительном повышении уровня нитритов/нитратов у носителей аллеля С (генотипы T/C и C/C) дополняют существующую научную дискуссию о функциональной роли полиморфизма T-786C. Традиционно считается, что замена T на C в промоторной области гена eNOS (rs2070744) снижает активность промотора и, как следствие, ведет к уменьшению синтеза оксида азота. Например, в исследовании El-Sayed et al. (2014) на египетской популяции было показано, что средний уровень NOx в плазме был значимо ниже у носителей генотипов TC+CC по сравнению с TT. Однако наши результаты согласуются с альтернативной точкой зрения, представленной в ряде работ (например, Sacchi et al., 2002; Galassi et al., 2004), где указывается на возможную избыточную экспрессию eNOS при глаукоме как ответ на ишемическое повреждение. Подобная «гиперпродукция» NO может выступать в роли патогенетического фактора, усиливающего нейротоксичность через образование пероксинитрита.

Установленное нами облегчение отдачи кислорода у носителей аллеля С является уникальным наблюдением. В литературе основное внимание уделяется сосудистому тону, в то время как системное влияние на кислородно-транспортную функцию крови в зависимости от генотипа eNOS практически не освещено [3].

Выводы. Полученные результаты позволяют предположить наличие сопряженного механизма: гиперпродукция NO у носителей аллеля С ведет к компенсаторному снижению сродства гемоглобина к кислороду для поддержания оксигенации тканей в условиях эндотелиальной дисфункции.

Работа выполнена в рамках гранта БРФФИ № M24-083.

ЛИТЕРАТУРА

1. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force / M. V. Boland, A. M. Ervin, D. S. Friedman [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2013. – Vol. 158, № 4. – P. 271-279.
2. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Primary Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis / M. Xiang [et al.] // Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 233-241.
3. The role of polymorphisms rs2070744 and rs1799983 eNOS gene in patients with POAG: a systematic review and meta-analysis / N. Salari, S. Bokaei, N. Farshchian [et al.] // Int. Ophthalmol. – 2021. – Vol. 41, № 8. – P. 2747-2763.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА G894T ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ МОНООКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Романчук В. В.¹, Карпович Н. В.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

Введение. Глаукома представляет собой хроническое и прогрессирующее дегенеративное заболевание глаз, являющееся одной из ведущих причин слепоты во всем мире. Одной из особенностей данного заболевания является наличие наследственной предрасположенности его развития [1]. Генетическая структура глаукомы весьма сложна и включает широкий спектр вариантов: от моногенных мутаций с большим эффектом, до полигенных вариаций, каждая из которых оказывает незначительное влияние, но в совокупности определяет высокий риск заболевания.

Сегодня глаукома рассматривается как результат сложного взаимодействия метаболических и сосудистых нарушений, где центральное место занимает эндотелиальная дисфункция. Важнейшим медиатором сосудистого гомеостаза в тканях глаза является оксид азота (NO), который обеспечивает адекватную перфузию сетчатки и регулирует тонус гладкомышечных клеток трабекулярного аппарата.

Продукция этого медиатора напрямую зависит от функциональной активности эндотелиальной изоформы фермента фермента NO-синтазы (eNOS). Известно, что множество факторов регулируют eNOS на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях. В связи с этим, вариации данного гена влияют на регуляцию фермента eNOS и, соответственно, на продукцию газотрансмиттера NO [2].

В связи с изложенным выше, распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта G894T гена eNOS и их участие в протекании кислородзависимых процессов в организме при ПОУГ вызывают научный интерес для детального изучения.

Цель. Оценить влияние полиморфизма G894T гена eNOS на показатели кислородсвязывающих свойств крови и системы газотрансмиттеров с учетом их значения для патогенеза первичной открытоугольной глаукомы.

Методы исследования. В исследование вошли 100 пациентов с ПОУГ, среди которых 53 мужчины и 47 женщин, средний возраст – 65,0±6,56 лет. Все участники не имели родственных связей между собой. В качестве контрольной группы было набрано 30 человек без глаукомы: 17 мужчин и 13 женщин, средний возраст – 63,0±6,46 лет. Диагноз и стадия заболевания определялись на основании комплексного офтальмологического обследования.

Включение в основную группу происходило при наличии клинически подтверждённого диагноза ПОУГ и компенсированного ВГД, соответствующего установленным стандартам для стадии. Исключались пациенты, перенесшие офтальмохирургию менее 6 месяцев назад, с выраженными аномалиями рефракции, другими офтальмопатологиями (кроме катаракты), активно воспалительными или системными заболеваниями (например, диабетом, сердечно-сосудистыми болезнями, онкологией, почечной и печёночной недостаточностью). Контрольная группа подбиралась по тем же критериям исключения. В обеих группах преобладали возрастные сосудистые патологии: ИБС, атеросклероз, гипертония 1-2 стадии.

Для выделения ДНК использовали буккальный эпителий. Генотипирование SNP rs1799983 в гене eNOS проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN, Германия) в соответствии с протоколом реакции фирмы-производителя (ООО «Синтол», Российская Федерация) к указанному полиморфизму.

Анализ связи между полиморфизмами генов и исследуемыми переменными проводился с использованием онлайн-сервиса SNPstats. В рамках этого анализа была выполнена проверка условий равновесия Харди – Вайнберга, рассчитывались таблицы сопряженности, значения отношения шансов с 95%-ными доверительными интервалами, а также р-значения для проверки гипотез о наличии статистически значимых различий и информационные критерии (Байесовский и Акаике). Критерий статистической значимости устанавливался при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные по распределению генотипов и аллелей локуса G894T (rs1799983) у пациентов с верифицированным диагнозом ПОУГ согласуются с данными популяционных выборок для европейского региона [3]. В исследуемой группе пациентов с ПОУГ преобладал гомозиготный генотип дикого типа G/G. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,092$), что подтверждает генетическую репрезентативность выборки.

В ходе анализа связи между изучаемым полиморфизмом G894T (rs1799983) и уровнем монооксида азота были построены четыре генетические модели: кодоминантная, доминантная, рецессивная и сверхдоминантная, что позволило определить наиболее вероятный физиологический механизм влияния аллелей на экспрессию NO-синтазы. Для изучаемого полиморфизма главной с точки зрения статистической значимости оказалась рецессивная модель. Выявлено, что у носителей только рецессивных аллелей (Т/Т) уровень нитрат/нитритов был значительно выше в сравнении с объединенной группой носителей доминантного аллеля (G/G-G/T).

Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении сероводорода (H_2S), содержание которого достигало максимальных значений именно в группе Т/Т. Межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости при сравнении гомозигот по минорному аллелю с объединенной

группой носителей доминантного аллеля (Т/Т и G/G+G/T). Уровень этого газотрансмиттера был выше у гомозигот по мутантному аллелю.

В ходе анализа связи между генотипами полиморфного варианта G894T и показателями кислородсвязывающих свойств крови статистически значимой и надежной оказалась рецессивная модель. Установлено, что у носителей генотипа Т/Т, характеризующихся гиперпродукцией газотрансмиттеров NO и H₂S, отмечается статистически значимое повышение показателя сродства гемоглобина к кислороду p50_{реал} и p50_{станд} в сравнении с генотипами G/G-G/T. Данный сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (уменьшение сродства гемоглобина к кислороду) облегчает десатурацию крови в ишемизированные ткани глаза у носителей минорного аллеля.

Анализ полученных данных демонстрирует, что полиморфизм G894T является важным модулятором кислородного статуса при глаукоме. Выявленное нами повышение уровней газотрансмиттеров NO и H₂S у гомозигот Т/Т сопряжено с ростом показателя p50_{реал} и p50_{станд}, что отражает их значение в изменении конформации гемоглобина и снижении его сродство к кислороду.

Выявленная ассоциация между экзонным полиморфизмом G894T (rs1799983) и уровнями газотрансмиттеров указывает на значимость структурных вариаций фермента eNOS в формировании гипоксического синдрома при глаукоме.

Выводы. Полиморфизм G894T (rs1799983) гена eNOS влияет на газотрансмиттерный профиль у пациентов с глаукомой. Носителей рецессивного генотипа (Т/Т) имеют более высокие уровни как NO, так и H₂S, по сравнению с носителями доминантных аллелей.

Повышенные показатели p50_{реал} и p50_{станд} (сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо) у пациентов с рецессивным генотипом связаны с увеличением уровня H₂S, который регулирует сродство гемоглобина к кислороду.

Снижение сродства гемоглобина к кислороду у носителей Т/Т способствует более эффективной отдаче кислорода тканям, что помогает частично компенсировать ишемические процессы при глаукоме.

Работа выполнена в рамках гранта БРФФИ № M24-083.

ЛИТЕРАТУРА

1. Classification of Common Human Diseases Derived From Shared Genetic and Environmental Determinants / K. Wang, H. Gaitsch, H. Poon [et al.] // Nature Genetics. – 2017. – Vol. 49, № 9. – P. 1319–1343.
2. Gheibi, S. Insulin secretion: The nitric oxide controversy / S. Gheibi, A. Ghasemi // EXCLI Journal. – 2020. – Vol. 19. – P. 1227-1245.
3. Ensembl 2022 / F. Cunningham, J. E. Allen, J. Allen [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2022. – Vol. 50, № (D1). – D988-D995.

ПЕРОКСИД ВОДОРОДА ВЫЗЫВАЕТ ИЗБИРАТЕЛЬНУЮ ПРОДУКЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В НЕЙРОНАХ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ГАНГЛИЯ МОЛЛЮСКА *LYMNAEA STAGNALIS*

Сидоров А. В.

*Белорусский государственный университет
Минск, Беларусь*

Введение. Пероксид водорода рассматривается как активный участник процессов внутри- и межклеточной коммуникации. Источником его образования служат процессы восстановления супероксид-аниона, побочного продукта окислительного фосфорилирования энергетических субстратов в митохондриях. Высокий уровень обменных процессов в нервных клетках, относительная устойчивость пероксида водорода в интерстициальном пространстве, способность легко проходить через липидный бислой мембран, делает данную молекулу одним из универсальных сигнальных агентов, вовлечённых в обеспечение объёмной передачи сигнала. Последующее превращения пероксида водорода в реакции Фентона (в присутствии ионов Fe^{2+}) приводит к генерации гидроксильного радикала, чрезвычайно реакционноспособной молекулы, свободно-радикальной природы, мишени действия которой весьма разнообразны. Развитая антиоксидантная система защиты нервных клеток способна существенно ограничивать эффекты активных форм кислорода (АФК). Одним из её пассивных компонентов служат различные пигментные соединения, разрывающие цепь свободно-радикальных превращений, нейтрализуя АФК [1].

В составе центральных ганглиев моллюска *Lymnaea stagnalis* находятся многочисленные, крупные, ярко окрашенные нейроны, различия в окраске между которыми (от белого до ярко оранжевого) обусловлены наличием/отсутствием различных каротиноидов [2]. В сочетании с развитой ферментативной системой антиоксидантной защиты ЦНС, это позволяет как использовать соединения свободно-радикальной природы (монооксид азота) в качестве сигнальных молекул, так и противостоять окислительному стрессу, развивающимся под влиянием самых разнообразных факторов, включая действие загрязнителей окружающей среды [3]. Логично предположить, что в условиях физиологической и/или патологической продукции свободных радикалов, способность к генерации АФК в клетках нервных ганглиев будет различаться в зависимости от содержания в них нейропигментов. Ожидается, что нейроны белого (светло-оранжевого) цвета будут характеризоваться более интенсивной продукцией АФК при действии умеренных окислителей, по сравнению с клетками насыщенно-оранжевого цвета.

Цель. Работы была экспериментальной проверка высказанной гипотезы.

Методы исследования. Использовали взрослых, с высотой раковины не менее 40 мм, животных (n=4), содержащихся в стандартных условиях аквакультуры (не менее 1 л воды на особь, питание *ad libitum* листьями салата). Препарат тотальной ЦНС моллюска, очищенной от окружающей его соединительной ткани, фиксировали на дне покрытой силгардом чашки Петри посредством тонких препаративных игл, полностью погруженным в нормальный раствор Рингера для *Lymnaea* (в mM: NaCl – 44; KCl – 1,7; CaCl₂ – 4; MgCl₂ × 6 H₂O – 1,5; HEPES – 10; pH 7,5). Образование АФК в клетках дорсальной поверхности непарного висцерального ганглия оценивали с использованием флуоресцентного зонда (2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетат, DCFDA), который добавляли в омывающий препарат раствор в конечной концентрации 1 мкМ за 30 мин до начала эксперимента. Окислительный стресс инициировали добавлением к препарату ЦНС пероксида водорода в конечной концентрации 1 mM (предварительно проводили 5-ти кратную смену раствора Рингера для удаления следов не проникшего в клетку флуоресцентного зонда). Флуоресценцию клеток нервных ганглиев фиксировали посредством цифровой камеры UCMOS05100KPA (Altamir, Россия) совмещенной с флуоресцентным бинокулярным стереомикроскопом NSZ 818FL (Nexscore, КНР), используя набор светофильтров: EX BP 450-490, BS FT 510, EM BP 515–565. Оценку препаратов проводили в течение 60 мин после нанесения пероксида водорода. Для обработки полученных изображений, оценки интенсивности флуоресценции, использовали возможности программы ImageJ (NIH, США).

Результаты и их обсуждение. Непарный висцеральный ганглий содержит крупные кластеры пептидергических нейронов [4], умеренно-оранжевого (E-, F- и G-группы) и белого (Y-cells) цвета, вовлеченных в контроль кардиореспирации или относящихся к нейросекреторным, контролирующим водный обмен клеткам соответственно (рисунок). Кроме того, в его составе идентифицируется ключевой нейрон центрального генератора дыхательного ритма – VD4 (белой окраски, содержит FMRFамид), отвечающий за тормозную фазу респираторного цикла. Аппликация пероксида водорода приводит к развитию флуоресценции избирательно в нейронах дорсальной поверхности ганглия. Наибольшая интенсивность свечения, достигающая максимума к 5-10 мин после приложения пероксида водорода и затем прогрессивно снижающаяся, была отмечена в отношении клеток F-группы. Образование АФК в клетках E- и G-групп, а также нейроне VD4, происходило с задержкой, достигая максимума к 10-15 мин после воздействия, после чего интенсивность флуоресценции существенно снижалась (к 30 мин). Флуоресценция клеток Y-кластера (белого цвета), равно как и крупных нейронов, расположенных на переднем и заднем полюсах ганглия, отражающая продукцию в них АФК, выявлена не была.

Полученные данные позволяют утверждать, что наличие в цитоплазме нервных клеток пигментных гранул способно оказать влияние на генерацию АФК и, потенциально, развитие в них окислительного стресса. Вместе с тем,

возможность образования АФК, как с качественной, так и количественной точек зрения, определяется не только характером пигментации нейрона, что подкрепляется данными об отсутствии свечения клеток Y-кластера. Более того, отличия фиксируются и среди нейронов флуоресцирующего пула, как в плане динамики процесса, так и его интенсивности, что может быть отражением различий, обусловленных размерами клеток, типом используемого медиатора, функциональной специфичности и т.п., как это отмечалось ранее в отношении изолированных нейронов *Lymnaea* [4].

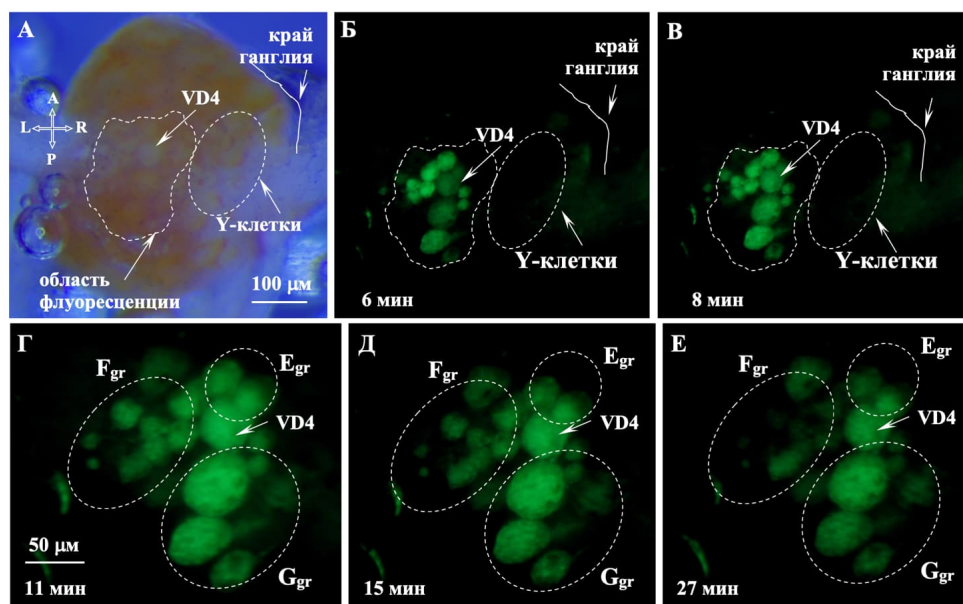


Рисунок – Генерация АФК в идентифицированных нейронах висцерального ганглия *Lymnaea stagnalis* в ответ на действие пероксида водорода

Указано расположение идентифицированных нейронов и границы нейронных кластеров (пунктирные овалы); области флуоресценции (неровная пунктирная линия); время, прошедшее после аппликации пероксида водорода (Б–Е); калибровочные линии даны отдельно для верхнего и нижнего ряда фотографий. А – нормальное изображение, Б–В – флуоресцентное изображение после аппликации пероксида водорода, Г–Е – изменение флуоресценции в выделенной области ганглия с течением времени

Выводы. Пигментные включения модифицируют процессы генерации АФК в цитоплазме клеток нервных ганглиев *Lymnaea stagnalis*, что может лежать в основе избирательной устойчивости нейронов к окислительному стрессу.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Конвергенция-2030».

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee, K. H. Neuroprotective effect of antioxidants in the brain / K. H. Lee, M. Cha, B. H. Lee // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 19. – P. 7152.
2. Puzatkina, E. A. On correlation of carotenoid concentration with abilities for involvement of anaerobic respiration in molluscs *lymnaea stagnalis* and *unio pectorum* / E. A. Puzatkina, B. I. Kolupaev // *J. Evol. Biochem. Phys.* – 2000. – Vol. 36, № 1. – P. 85-87.

3. Sidorov, A. V. Neuromodulatory effects of hydrogen peroxide on central neurons in the feeding network of the mollusc *Lymnaea stagnalis* / A. V. Sidorov // J. Evol. Biochem. Physiol. – 2017. – Vol. 53, № 6. – P. 493-500.

4. Benjamin, P. R. Peptidergic Systems in the Pond Snail *Lymnaea*: From Genes to Hormones and Behavior / P. R. Benjamin, I. Kemenes // Advances in Invertebrate (Neuro)Endocrinology / eds.: S. Saleuddin, A. B. Lange, I. Orchard. – New York : Apple Academic Press, 2020. – Ch. 7. – P. 213-254.

5. Харитоновна, В. Р. Особенности накопления активных форм кислорода в первичной культуре нервных клеток *Lymnaea stagnalis* / В. Р. Харитоновна, А. В. Сидоров // Журнал Белорусского государственного университета. Биология. – 2021. – № 1. – С. 28-38.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПЕРЕМЕННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА КИСЛОРОДТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ ЭРИТРОЦИТОВ

Слатинская О. В.¹, Приезжев А. В.¹, Зинчук В. В.²,
Луговцов А. Е.¹

¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Москва, Россия

²Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь

Введение. Нарушения оксигенации тканей лежат в основе патогенеза широкого спектра заболеваний. Кислородтранспортная функция (КТФ) крови определяется способностью гемоглобина (Гб) связывать и высвобождать O₂ при взаимодействии эритроцитов с другими клетками, компонентами плазмы и клетками сосудов [1]. Низкоинтенсивное переменное магнитное поле (ПМП) (300 мТл, 20 Гц) рассматривается как перспективный немедикаментозный метод коррекции гипоксических состояний, однако молекулярные механизмы его воздействия на Гб и эритроциты изучены недостаточно.

Цель. Оценить влияние кратковременного воздействия ПМП на КТФ эритроцитов и конформационные изменения Гб *in vitro*.

Методы исследования. Эритроциты крыс и людей подвергали воздействию ПМП (300 мТл, 20 Гц) на протяжении 2, 6 и 30 минут. КТФ оценивали по показателю p₅₀ кривой диссоциации оксигемоглобина [2], содержание нитрат/нитритов оценивали с помощью реактива Грисса [3], конформацию Гб оценивали методом спектроскопии комбинационного рассеяния (КР).

Результаты и их обсуждение. Воздействие ПМП на эритроциты *in vitro* приводило к значимому снижению сродства Гб к кислороду: зарегистрирован сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо p₅₀_{реал} на 33,2% (p<0,05), независимо от наличия лейкоцитов и тромбоцитов в пробе (изотонический раствор или плазма крови). Данный эффект сопровождался активацией

газотрансмиттерной системы: содержание нитрат/нитритов в плазме возрастало на 17,6-26,5% ($p < 0,01$) после 2 и 6 мин воздействия ПМП.

Методом КР-спектроскопии продемонстрировано, что ПМП индуцирует конформационные перестройки Гб на протяжении 30 минут воздействия: выявлено увеличение доли Гб с гемом в Т-форме на 60% ($p < 0,05$) относительно начала эксперимента, что коррелирует со снижением сродства к лигандам (O_2 и NO). Изменения плотности упаковки глобина Гб не коррелировали с изменениями конформации гема, что, вероятно, связано с адаптационными внутриклеточными процессами и взаимодействием Гб с мембраной эритроцита.

Выводы. Кратковременное воздействие ПМП модифицирует КТФ крови, снижая сродство Гб к кислороду. Изменения главным образом опосредованы активацией газотрансмиттерных систем (NO). Полученные данные обосновывают потенциал применения ПМП для немедикаментозной коррекции тканевой гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. The study of the role of individual blood characteristics in its fluidity alteration and transport efficiency / S. V. Bulaeva, A. V. Muravyov, I. A. Tikhomirova [et al.] // Russian Journal of Biomechanics – 2012. – Vol. 16, № 3 – P. 57.
2. Severinghaus, J. W. Blood gas calculator / J. W. Severinghaus // Journal of Applied Physiology – 1966. – Vol. 21, № 3. – P. 1108-1116.
3. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction / I. Guevara, J. Iwanejko, A. Dembinska-Kiec [et al.] // Clinica chimica acta – 1998. – Vol. 274, № 2 – P.177-188.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

Солкин А. А., Кузнецов В. И.

*Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет
Витебск, Беларусь*

Введение. Лечение пациентов с головными болями в межприступный период (превентивная терапия) является крайне актуальной и сложной задачей. При этом возможности использования медикаментозной терапии в профилактике головных болей по сравнению с возможностями купирования самого приступа значительно ограничены, что обусловлено целым рядом обстоятельств (необходимостью длительного приема препаратов в достаточно высоких терапевтических дозах, ощутимым побочным действием лекарств и т.д.). Поэтому поиск новых методов лечения пациентов с первичными головными болями является крайне актуальной задачей. Вселяет значительный

оптимизм применение нормобарической гипокситерапии с целью профилактической терапии различных форм головной боли (мигрени, головной боли напряжения) [1, 2].

Цель. Изучить влияние интервальной нормобарической гипокситерапии на пациентов с первичными головными болями (мигренью, головной болью напряжения).

Методы исследования. Оценка эффективности профилактического действия ИНГ была осуществлена у 15 пациентов с мигренью без ауры (11 женщин, 4 мужчин) и 13 (11 женщин и 2 мужчин) пациентов с головной болью напряжения в возрасте 19-45 лет, которые получали курс ИНГ. Контролем служили 25 (15 – с мигренью, 10 – с головной болью напряжения) сопоставимых по полу, возрасту и форме заболевания пациентов, принимавших с профилактической целью медикаментозные средства (сосудорегулирующие и нестероидные противовоспалительные препараты). Диагностика головной боли осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации головной боли. Для исключения других причин головных болей пациентам было проведено нейровизуализационное исследование (КТ или МРТ головного мозга), ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование сосудов головного мозга, исследование глазного дна.

Для количественной оценки выраженности субъективных нарушений применялись методы психологического тестирования: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), психологический тест «САН» (самочувствие, активность, настроение). Для оценки характера и степени вегетативной дисфункции (в баллах), наблюдаемой в повседневной жизни, пациентам предлагался опросник вегетативных изменений. Количественную оценку тяжести мигренозных приступов проводили по шкале MIDAS, учитывающей степень ограничения повседневной активности пациентов, характеризующей качество их жизни.

Процедура ИНГ у пациентов с головными болями осуществлялась на мембранной газоразделительной установке волоконного типа фирмы «Био-Нова-204» (г. Москва). Курс лечения состоял из 12-15 сеансов, которые проводили ежедневно.

У пациентов с головной болью напряжения проводили регистрацию ЭЭГ на компьютерном электроэнцефалографе Нейрон-Спектр-4/ВП фирмы Нейрософт с применением международной системы установки электродов «10-20%» (монтаж «монополярный 16»). Анализировали волну P300 слуховых вызванных потенциалов (СВП) на значимые стимулы: межпиковую амплитуду N2/P3 (мкВ) и латентность P3 (мс). Обследование проводили в динамике до и после курса лечения.

Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0.

Результаты и их обсуждение. Катамнестическое наблюдение за пациентами с головной болью в течение 3 месяцев после проведенного курса терапии позволило обнаружить более значительное снижение частоты

приступов у пациентов, получавших курс ИНГ на фоне медикаментозной терапии по сравнению с контрольной группой.

У пациентов, получавших курс ИНГ, так же, как и у лиц контрольной группы отмечено достоверное, но несколько более значительное снижение тяжести мигренозных приступов при их количественной оценке по шкале MIDAS, учитывающей степень ограничения повседневной активности пациентов, характеризующей качество их жизни. При этом если до лечения с использованием метода ИНГ среднее количество баллов по шкале MIDAS соответствовало нижней границе третьей степени тяжести мигренозных приступов (умеренное ограничение повседневной активности), то после лечения среднее количество баллов уже отражало вторую степень тяжести (умеренная тяжесть боли с незначительными ограничениями повседневной активности).

Проведенный курс ИНГ способствовал нормализации состояния вегетативной нервной системы у пациентов с мигренью. Об этом свидетельствовало достоверное снижение средней величины суммарного количества баллов по данным вегетативного опросника у пациентов с мигренью после курса, проведенной ИНГ в отличие от контрольной группы. При этом, если до лечения с использованием ИНГ состояние вегетативной нервной системы по данным опросника соответствовало норме только у одного обследованного, то после лечения нормализация данного показателя имела уже у трети пациентов.

У пациентов, получавших курс ИНГ, интенсивность приступов головной боли достоверно снизилась к середине курса лечения на 17%, в контрольной группе достоверного снижения интенсивности головных болей не наблюдалось, в конце лечения интенсивность приступов уменьшилась в группе, проходивших курс ИНГ, на 50%, в контрольной достоверно снизилась на 10%.

У пациентов с головной болью напряжения при исследовании когнитивных функций отмечалось возрастание амплитуды волны P300 слуховых вызванных потенциалов, что указывает на увеличение объема когнитивных процессов.

Выводы. Таким образом, при использовании интервальной нормобарической гипокситерапии на фоне медикаментозной терапии наблюдается уменьшение частоты и тяжести мигренозных приступов по шкале MIDAS после курса лечения более значительны, чем при применении только медикаментозной профилактики. При использовании в комплексном лечении интервальной нормобарической гипокситерапии, в отличие от применения только медикаментозной профилактики, у пациентов с мигренью без ауры происходит достоверное субъективное улучшение состояния вегетативной нервной системы.

Полученные изменения амплитудно-временных параметров компонента P300 слуховых вызванных потенциалов свидетельствуют о положительном терапевтическом воздействии интервальной нормобарической гипокситерапии на когнитивные функции пациентов с головной болью напряжения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закошиков, К. Ф. Гипокситерапия – «Горный воздух» / К. Ф. Закошиков. – М.: «Бумажная галерея», 2002. – 64 с.
2. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: Нурохиа Medical, 1993. – 331с.

КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ФУЛЛЕРЕНОМ C₆₀

Суцевич В. В.

*Минская ордена Трудового Красного Знамени областная клиническая больница
аг. Лесной, Беларусь*

Введение. Оксидативный стресс (ОС) проявляется повреждениями на уровне клеток (белков, липидов, нуклеиновых кислот, биологических мембран клеток и митохондрий) избытком свободных радикалов кислорода, что индуцирует патологические состояния: хроническую усталость, преждевременное старение, снижение общего иммунитета, частую головную боль, ухудшение памяти и ряд проблем с кожей. Симптоматика ОС часто маскируется под другие заболевания, включая суставные боли и бессонницу.

Свободные радикалы кислорода в организме (прооксиданты) – это продукт метаболизма, ряда биохимических реакций и техногенного воздействия на организм.

Для противодействия процессам ОС в организме существует антиоксидантная система (АОС) – совокупность защитных механизмов, направленных на элиминацию прооксидантов и репарацию ДНК и сохранение гомеостаза в организме. Однако, кроме эндогенных дефектов в работе АОС, существует ряд внешних факторов, резко снижающих активность АОС.

Ученый мир, озабоченный ростом патологических синдромов и болезней, обусловленных прооксидантами, в том числе как одного из основных механизмов старения организма, ведет интенсивный поиск метаболитов, оказывающих противодействие ОС.

В последнее десятилетие проводятся интенсивные исследования применения в медицине фуллерена C₆₀ – это аллотропная модификация углерода (кроме: графита, алмаза, карбина и графена), представляющая собой молекулу из 60 атомов, образующих сферическую структуру. Открытый в 1985 году, он известен как мощнейший антиоксидант «губка для свободных радикалов», превышающий антиоксидантные свойства витамина С (по разным источникам) в 100-1000 раз [1].

Цель. Оценить значимость влияния фуллерена C₆₀ на оксидативный стресс.

Методы исследования. Материалом для написания данной статьи явились результаты научно-исследовательских и экспериментальных работ,

опубликованные в научных изданиях. Для оценки результатов данных работ использовался описательный и аналитический методы.

Результаты и их обсуждение. Основными прооксидантами в живых организмах, являются: перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород ($1O_2$), гипохлорная кислота (НОС), озон (O^3). В норме в организме образование прооксидантов происходит непрерывно. Прооксиданты участвуют в бактерицидных механизмах, в синтезе биологически активных веществ, в обменных процессах коллагена, регуляции проницаемости мембран и др. [2]. Формирование свободных радикалов кислорода – важный защитный механизм, лежащий в основе неспецифического иммунитета: фагоцитоз многократно увеличивает количество свободных радикалов в фагоцитирующих клетках, что повышает потребление кислорода более чем в 20 раз [3].

Вместе с тем прооксиданты являются основой патогенеза многих патологических процессов, обладают антигенными свойствами, активируют аутоиммунные процессы повреждения тканей, обостряют хронические патологические процессы, запускают механизмы старения организма и др. [2, 3].

АОС – совокупность защитных механизмов, направленных на элиминацию прооксидантов в организме (таблица 1) [3].

Таблица 1 – Антиоксидантная система организма человека [3]

Жирорастворимые антиоксиданты	Серосодержащие аминокислоты	Низкомолекулярные водорастворимые антиоксиданты	Белковые антиоксиданты
Витамин Е Витамин А Убихинон Каротиноиды Стероидные гормоны	Мочевина Мочевая кислота Билирубин Адреналин Полиамины	Витамин С Глутатион	Церулоплазмин Трансферрин Ферритин Сывороточный альбумин Гаптоглобин Мелатонин Нейропептиды

В иных классификациях элементы АОС подразделяют на ферментативные (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза и др.) и неферментативное звено (α -токоферол, ретинол, витамин С и др.).

Невзирая на мощную АОС организма, она не в полной мере справляется с деструктивным действием прооксидантов, что влечет за собой развитие ряда патологий и механизмов старения организма, как отмечалось выше. С целью укрепления АОС организма, ведется поиск метаболитов способных в значимой степени элиминировать прооксиданты.

Один из таких высоко эффективных метаболитов – фуллерен C_{60} . Основой уникального действия фуллерена C_{60} является электроноакцепторная активность и легкая поляризуемость молекул, определяющая как его внутримолекулярные взаимодействия, так и облегченный перенос электронов

от донорных молекул свободных радикалов кислорода. Изомер фуллерена C_{60} обладает низкой токсичностью, проницаемостью через биологические мембраны и отсутствием иммуногенности. Также важным преимуществом фуллеренов в качестве медицинских антиоксидантов является их способность локализоваться внутри митохондрий и в других структурах клетки, где продуцируются свободные радикалы [4].

В настоящее время синтезированы производные фуллерена C_{60} с обширным спектром биологической активности, по которым ведутся научные исследования: противоопухолевой, антивирусной, антимикробной, антиоксидантной, нейропротективной, мембранотропной, ингибиторы ферментов, блокаторы апоптоза и как радиопротекторы. Также влияния на продолжительность жизни, обучаемость и память, уровень нейродегенерации, по результатам которых, делается вывод о перспективности разработки комплексной терапии болезни Альцгеймера [4, 5, 6].

Известно, что одной из причин воспалительных реакций, которая приводит к развитию ряда болезней и ускоряет старение организма, является ОС. Фуллерен C_{60} и его соединения как мощные антиоксиданты [1, 6] способны *in vivo* и *in vitro* инактивировать прооксиданты.

Выводы. Анализ научной литературы последнего десятилетия позволил установить существенное расширение сферы практического применения фуллеренов и, в частности, фуллерена C_{60} , в том числе как мощного фактора снижения активности ОС.

В то же время явным фактом является научно-исследовательская недостаточность и некоторая противоречивость результатов исследований. Нет ни одного полноценного доклинического и клинического исследования препарата на основе фуллерена C_{60} .

Также, с точки зрения биохимии и метаболизма в организме, свободные радикалы нельзя считать безусловными деструктивными агентами. Их позитивная роль очень значима: иммунная система использует АОС для атаки на бактерии и раковые клетки. Несомненно, что для организма полезен баланс между свободными радикалами и естественными антиоксидантами, а не отсутствие свободных радикалов. Организм человека не справляется с поддержанием баланса лишь при некоторых заболеваниях, а при их отсутствии вполне успешно поддерживает баланс ОС-АОС [6].

В целом, прием фуллерена C_{60} остается экспериментальной практикой с непредсказуемыми долгосрочными последствиями. Пока недостаточно данных, чтобы считать его безопасным для регулярного употребления человеком с целью усиления мощности АОС и снижения метаболических процессов, ведущих к старению организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fullerene is a powerful antioxidant *in vivo* with no acute or subacute toxicity / N. Gharbi, H. Szwarz, F. Moussa [et al.] // Nano Letters. – 2005. – Vol. 5, № 12. – P. 2578-2585.

2. Применение антиоксидантных препаратов в педиатрической практике / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Е. В. Скоробогатова, Е. Г. Обычная // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 33-36.

3. Нагорная, Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – С. 140-145.

4. Wound healing activity of aqueous dispersion of fullerene C₆₀ produced by «green technology» / N. Shershakova, S. M. Andreev, A. A. Tomchuk [et al.] // Nanotechnology, Biology, and Medicine. – 2023. – Vol. 47. – P. 102619-102627.

5. In vitro assay of singlet oxygen generation in the presence of water-soluble derivatives of C₆₀ / B. Vilenko, A. Sienkiewicz, M. Lekka [et al.] // Carbon. – 2004. – Vol. 42, № 5-6. – P. 1195-1198.

6. Талантов, П. В. Доказательная медицина от магии до поисков бессмертия / П. В. Талантов. – Москва : АСТ: CORPUS, 2019. – 560 с.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И КИСЛОРОДНОГО ПУЛЬСА У СПОРТСМЕНОВ С РАЗНОЙ НАПРАВЛЕННОСТЬЮ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА

**Титова Е. М.^{1,2}, Бородина Е. С.^{1,2}, Шило Д. Д.², Олещеня Т. С.²,
Лушков А. А.¹, Захаревич А. Л.²**

¹*Белорусский государственный университет*

²*Республиканский научно-практический центр спорта*

Минск, Беларусь

Введение. Аллостаз представляет собой процесс достижения стабильности организма через изменение регуляторных механизмов в ответ на хронический стресс. В спортивной физиологии в качестве одного из основных хронических стрессоров рассматриваются систематические тренировочные нагрузки. Вегетативная нервная система играет важную роль в опосредовании аллостатических сдвигов, возникающих в процессе физиологической регуляции организма [1]. Высокоинтенсивные нагрузки активируют аллостатические механизмы регуляции, которые проявляются в изменении эффективности транспорта и потребления кислорода. Количество кислорода, выбрасываемое сердцем в кровоток за одно сокращение (кислородный пульс), зависит от многих факторов и один из них – вегетативная регуляция сердечного ритма [2]. Кислородный пульс (КП) является важным интегральным показателем, который характеризует аэробную работоспособность (эффективность) спортсмена [3]. Исследования взаимосвязи вегетативной регуляции с аэробной эффективностью проводились в основном у мужчин отдельных видов спорта [4, 5].

Цель. Анализ взаимосвязи показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) в покое с кислородным пульсом, регистрируемым в ходе нагрузочного тестирования с газоанализом у спортсменов с разной направленностью тренировочного процесса.

Методы исследования. Исследование выполнялось на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр спорта» в лаборатории медико-биологических исследований. Максимальное нагрузочное тестирование с газоанализом на велоэргометре выполняли 940 мужчин 18-29 лет. Спортсмены были объединены в 4 группы видов спорта, в зависимости от специфики движений, структуры соревновательной и тренировочной деятельности по классификации Платонова В.Н. [6]: циклические (381 человек), игровые (267 человек), сложнокоординационные (104 человека) виды спорта и представители единоборств (188 человек). Регистрация ВРС проводилась на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр» до выполнения нагрузочного тестирования, регистрировались показатели спектрального (TP, $мс^2$, HF, $мс^2$, LF, $мс^2$, VLF, $мс^2$, LF/HF) и временного анализа (SDNN, мс, RMSSD, мс, pNN50,%). В ходе выполнения нагрузочной пробы со ступенчатовозрастающей нагрузкой измерялся объём потребляемого кислорода (л/мин) и частота сердечных сокращений (уд/мин), определялся кислородный пульс исходно сидя, на первой ступени нагрузки, на уровне порога анаэробного обмена, на пике нагрузки, на первой и пятой минуте восстановления ($КП, мл/уд = VO_{2max}/ЧСС_{max} * 1000$). Полученные данные были систематизированы и проанализированы с использованием программы STATISTICA (версия 10.0, StatSoft.Inc). Силу и направленность связей между показателями кислородного пульса и показателями ВРС в группах определяли с расчетом коэффициента корреляции Спирмана (r) (статистически значимые связи при $p \leq 0,05$). Исследование проводилось в соответствии с действующей версией Хельсинской декларации. Все спортсмены дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждения. При анализе полученных данных выявлены достоверные корреляционные разнонаправленные взаимосвязи кислородного пульса с наиболее значимыми спектральными и временными показателями ВРС.

У представителей игровых видов спорта выявлена слабая взаимосвязь кислородного пульса в покое с уровнем низкочастотных колебаний спектра (LF) – $r=0,121$ ($p \leq 0,05$).

У представителей единоборств выявлена слабая отрицательная связь кислородного пульса на пике нагрузки с высокочастотными колебаниями спектра (HF) и RMSSD – $r=-0,147$ и $r=-0,145$ соответственно ($p \leq 0,05$).

У представителей сложнокоординационных видов спорта зарегистрирована слабая положительная взаимосвязь показателя pNN50 с кислородным пульсом в покое и на пятой минуте восстановления – $r=0,224$ и $r=0,272$ соответственно ($p \leq 0,05$). У этих спортсменов также выявлена слабая отрицательная связь показателя симпатовагусного баланса (LF/HF) с кислородным пульсом на первой ступени нагрузки, на пороге анаэробного обмена и на первой минуте восстановления – $r=-0,221$, $r=-0,193$ и $r=-0,234$ соответственно ($p \leq 0,05$).

У представителей циклических видов спорта значимых коэффициентов корреляции кислородного пульса и показателей ВРС не выявлено.

Выводы. Таким образом, выявленные корреляционные связи между показателями вариабельности сердечного ритма и кислородным пульсом у спортсменов с разной направленностью тренировочного процесса были слабые, но статистически достоверные.

Слабые корреляционные связи кислородного пульса с показателями ВРС, вероятно, обусловлены неоднородностью выборки и индивидуальным разбросом данных, поскольку каждая группа исследования объединяла разные спортивные специализации. Для проверки выявленных тенденций необходимы дальнейшие исследования с учетом конкретного вида спорта. Количество значимых корреляций КП с показателями ВРС различались в зависимости от группы видов спорта и этапа нагрузочного тестирования, что может указывать на специфичность адаптации вегетативной регуляции с учетом направленности тренировочного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Monitoring Training Adaptation and Recovery Status in Athletes Using Heart Rate Variability via Mobile Devices: A Narrative Review // M. R. Esco, A. D. Fields, M. A. Mohammadnabi [et al.] // Sensors (Basel, Switzerland). – 2026. – Vol. 26, № 1. – P. 1-24.
2. Predefined vs data-guided training prescription based on autonomic nervous system variation: A systematic review / P. Düking, C. Zinner, J. L. Reed [et al.] // Scand J Med Sci Sports. – 2020. – Vol. 30, № 12. – P. 2291-2304.
3. Physiological Function during Exercise and Environmental Stress in Humans-An Integrative View of Body Systems and Homeostasis / G. Travers, P. Kippelen, S. J. Trangmar [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 1-36.
4. Кудря, О. Н. Адаптация сердечно-сосудистой системы спортсменов к нагрузкам разной направленности / О. Н. Кудря, Л. Е. Белова, Л. В. Капилевич // Вестн. Том. гос. ун-та. – 2012. – № 356. – С.162-166.
5. Марков, А. Л. Вариабельность сердечного ритма у лыжников-гонщиков с разным уровнем максимального потребления кислорода / А. Л. Марков // Экология человека. – 2022. – Т. 29, № 10. – С. 741-748.
6. Платонов, В. Н. Общая теория и методика подготовки спортсменов в олимпийском спорте / В. Н. Платонов. – Киев : Олимпийская литература, 1997. – 583 с.

КИСЛОРОДНЫЙ ПУЛЬС И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ РИТМА СЕРДЦА У СПОРТСМЕНОК С РАЗНОЙ НАПРАВЛЕННОСТЬЮ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА

Титова Е. М.^{1,2}, Бородина Е. С.^{1,2}, Шило Д. Д.², Олещеня Т. С.²,
Лушков А. А.¹, Захаревич А. Л.²

¹Белорусский государственный университет

²Республиканский научно-практический центр спорта

Минск, Беларусь

Введение. Вариабельность ритма сердца (ВРС) отражает активность вегетативной нервной системы (ВНС), участвующей в реализации аллостатических механизмов при различных физиологических и патологических состояниях. Кислородный пульс (КП) является индикатором эффективности доставки кислорода за одно сердечное сокращение, а также важным показателем аэробной работоспособности и кардиореспираторной адаптации у спортсменов к тренировочным нагрузкам. Связь между кислородным пульсом и показателями ВРС может рассматриваться как индикатор эффективности аллостатической регуляции, то есть способности ВНС адаптивно перестраивать гемодинамику и доставку кислорода к мышцам при возрастающих нагрузках. Показано, что сильная положительная корреляция КП и ВРС свидетельствует о высокой аллостатической эффективности [1]. Однако, исследования корреляционных взаимосвязей показателей ВРС и кислородного пульса проводились в основном у мужчин отдельных видов спорта [2, 3]. Публикации, где бы рассматривали гендерные отличия, зависимость показателей аэробной работоспособности от направленности тренировочного процесса у женщин – немногочисленны [4, 5].

Цель. Анализ взаимосвязи показателей ВРС в покое с кислородным пульсом у женщин-спортсменок с разной направленностью тренировочного процесса.

Методы исследования. Исследование выполнялось на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр спорта» в лаборатории медико-биологических исследований. 627 женщин 18-29 лет выполняли максимальное нагрузочное тестирование с газоанализом на велоэргометре. Спортсменки были объединены в 4 группы видов спорта, в зависимости от специфики движений, структуры соревновательной и тренировочной деятельности по классификации Платонова В. Н. [6]: циклические (194 человека), игровые (215 человек), сложнокоординационные (123 человека) виды спорта и представительницы единоборств (95 человек). Регистрация вариабельности ритма сердца (ВРС) проводилась на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр» до выполнения нагрузочного тестирования, регистрировались показатели спектрального (TR, ms^2 , HF, ms^2 ,

LF, мс^2 , VLF, мс^2 , LF/HF) и временного анализа (SDNN, мс , RMSSD, мс , pNN50, \%). В ходе выполнения нагрузочной пробы со ступенчатовозрастающей нагрузкой измерялся объем потребляемого кислорода (л/мин) и частота сердечных сокращений (уд/мин), определялся кислородный пульс исходно сидя, на первой ступени нагрузки, на уровне порога анаэробного обмена, на пике нагрузки, на первой и пятой минуте восстановления (КП, $\text{мл/уд} = \text{VO}_{2\text{max}}/\text{ЧСС}_{\text{max}} * 1000$). Полученные данные были систематизированы и проанализированы с использованием программы STATISTICA (версия 10.0, StatSoft.Inc). Силу и направленность связей между показателями кислородного пульса и ВРС в группах вида спорта определяли с расчетом коэффициента корреляции Спирмана (r) (статистически значимые связи при $p \leq 0,05$). Исследование проводилось в соответствии с действующей версией Хельсинской декларации. Все спортсмены дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждения. Анализ полученных данных у спортсменок, выявил слабую, но статистически достоверную разнонаправленную взаимосвязь показателей кислородного пульса с наиболее значимыми спектральными и временными показателями ВРС. У спортсменок циклических видов спорта выявлена слабая отрицательная связь кислородного пульса в покое с показателем симпатовагусного баланса (LF/HF) – $r = -0,156$, $p \leq 0,05$. У спортсменок игровых видов спорта выявлена слабая отрицательная взаимосвязь кислородного пульса на первой ступени нагрузки, на пороге анаэробного обмена и на пятой минуте восстановления с показателем общей мощности волнового спектра (TP) – $r = -0,137$, $r = -0,149$ и $r = -0,137$ соответственно ($p \leq 0,05$). Показатели спектрального анализа VLF и LF имели слабую отрицательную связь с кислородным пульсом на пороге анаэробного обмена – $r = -0,136$ и $r = -0,151$ соответственно ($p \leq 0,05$). Показатель VLF слабо коррелировал с кислородным пульсом в покое – $r = -0,137$ ($p \leq 0,05$), а показатель SDNN – с кислородным пульсом на первой ступени нагрузки ($r = -0,135$, $p \leq 0,05$). У представительниц сложнокоординационных видов спорта выявлена слабая положительная связь кислородного пульса на пике нагрузки с показателем симпатовагусного баланса (LF/HF) – $r = 0,187$ ($p \leq 0,05$). У представительниц единоборств зарегистрирована слабая положительная взаимосвязь показателя кислородного пульса в покое с показателями TP, LF, HF, SDNN, RMSSD – $r = 0,254$, $r = 0,313$, $r = 0,232$, $r = 0,270$, и $r = 0,305$ соответственно ($p \leq 0,05$). Кислородный пульс на пороге анаэробного обмена у этих спортсменок достоверно коррелировал с TP, LF, SDNN, RMSSD – $r = 0,226$, $r = 0,275$, $r = 0,239$ и $r = 0,236$ соответственно ($p \leq 0,05$). Показатель LF слабо коррелировал с кислородным пульсом на первой и пятой минуте восстановления – $r = 0,259$ и $r = 0,243$ соответственно ($p \leq 0,05$).

Выводы. Таким образом, у спортсменок, в зависимости от направленности тренировочного процесса, выявлены слабые, но статически значимые корреляции кислородного пульса с основными спектральными и временными показателями ВРС.

У представительниц циклических видов спорта взаимосвязь показателей ВСР и КП может указывать на тенденцию к преобладанию парасимпатического тонуса.

У спортсменок игровых видов спорта выявлен паттерн отрицательных корреляционных связей: повышение кислородного пульса на начальных ступенях нагрузки, на пороге анаэробного обмена и пятой минуте восстановления сопровождается снижением общей мощности спектра (TP) и его компонентов (VLF, LF), временного показателя SDNN. Возможно, у спортсменок этого вида спорта при росте аэробной эффективности происходит уменьшение общей ВСР.

У представительниц сложнокоординационных видов спорта увеличение кислородного пульса на пике нагрузки вероятно связано со смещением симпатовагусного баланса в сторону увеличения симпатической активности.

У представительниц единоборств увеличение кислородного пульса в покое, на пороге анаэробного обмена и в раннем периоде восстановления возможно сопряжено с увеличением общей мощности спектра TP, всех его основных частотных, а также временных показателей. Это вероятно свидетельствует об усилении общей вариабельности ритма сердца, сбалансированном участии симпатических и парасимпатических звеньев в его вегетативной регуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Русанов, Б. В. Концепция аллостаза и вегетативная регуляция в космическом полете / В. Б. Русанов, И. М. Ларина, А. М. Носовский // Физиология человека. – 2023. – Т. 49, № 6. – С. 117-127.
2. Кудря, О. Н. Адаптация сердечно-сосудистой системы спортсменов к нагрузкам разной направленности / О. Н. Кудря, Л. Е. Белова, Л. В. Капилевич // Вестн. Том. гос. ун-та. – 2012. – № 356. – С.162-166.
3. Марков, А. Л. Вариабельность сердечного ритма у лыжников-гонщиков с разным уровнем максимального потребления кислорода // А. Л. Марков // Экология человека. – 2022. – Т. 29, № 10. – С. 741-748.
4. Бубенкова, О. М. Функциональная характеристика квалифицированных спортивных единоборцев на основе кардиоритмографических исследований // О. М. Бубенкова, В. Н. Чернова, Е. В. Сафоненкова // Человек. Спорт. Медицина. –2025. – № 2. – С. 88-94.
5. Титова, Е. М. Взаимосвязь вегетативной регуляции ритма сердца с аэробной работоспособностью спортсменов с разной направленностью тренировочного процесса / Е. М. Титова // Прикладная спортивная наука. – 2025. – № 1 (21). – С. 92-98.
6. Платонов, В. Н. Общая теория и методика подготовки спортсменов в олимпийском спорте. / В. Н. Платонов. – Киев : Олимпийская литература, 1997. – 583 с.

СЕРОВОДОРОД И СИСТЕМА КРОВИ**Тихомирова И. А.**

*Ярославский государственный педагогический университет
имени К. Д. Ушинского
Ярославль, Россия*

Введение. Сероводород относительно недавно отнесен к классу газомедиаторов – малых газовых молекул, выполняющих широкий спектр регуляторных функций. Сероводород участвует в процессах энергетического метаболизма, модификации белков, трансдукции сигнала и многих жизненно важных клеточных процессах практически во всех тканях и органах в организме человека [1]. В сердечно-сосудистой системе известны кардио- и вазопротекторные эффекты этого газомедиатора, показано его участие в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, процессе ангиогенеза и в патогенезе атеросклероза [2]. О влиянии сероводорода на функциональные свойства циркулирующей по сосудистой системе крови известно не так много, опубликованные данные зачастую противоречивы.

Все три сероводород-продуцирующих энзима (CBS, CSE и 3 MST) в активной форме присутствуют в эндотелии, в гладких миоцитах сосудистой стенки и в иммунных клетках (нейтрофилах, макрофагах, базофилах, эозинофилах, Т- и В-лимфоцитах). Есть сведения, что эритроциты человека могут генерировать эту газовую молекулу неэнзиматическим путем из неорганических полисульфидов или элементарной серы [2]. Таким образом, широкий спектр вариантов продукции сероводорода способен обеспечить достаточную биодоступность этого газомедиатора в системе крови.

Сероводород и свертывающая система крови. В опубликованных результатах экспериментальных исследований по влиянию сероводорода на агрегацию и адгезию тромбоцитов отмечаются противоречивые данные, одни источники указывают на ингибирующий эффект или отсутствие влияния, другие – на проагрегантный [3, 4]. По результатам наших исследований *in vitro* донор сероводорода NaHS усиливал агрегацию тромбоцитов у лиц с сердечно-сосудистой патологией, но в присутствии донора NO (нитропруссид натрия) этот эффект практически нивелировался (неопубликованные данные). Синергизм и взаимовлияние газомедиаторов хорошо известны, в случае нарушения баланса этих сигнальных молекул, их физиологические эффекты могут искажаться. Например, в случае злокачественных новообразований, для которых характерна повышенная продукция сероводорода и снижение биодоступности NO в результате его повышенного расхода в иммунных реакциях, проагрегантный эффект сероводорода может усилить и без того повышенную склонность к тромбообразованию, обусловленную особенностями злокачественного роста. Опубликованные данные свидетельствуют и о

выраженном эффекте сероводорода на скорость полимеризационного этапа свертывания крови и процесс фибринолиза. Механизмы влияния H₂S на активацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов и на коагуляционный потенциал крови изучены недостаточно.

Влияние сероводорода на функциональные свойства эритроцитов. Известно, что, как и все газомедиаторы, сероводород способен соединяться с гемоглобином эритроцитов, и играет определенную роль в модификации сродства гемоглобина к кислороду, посредством различных механизмов, таких как образование сульфгемоглобина, модулирование внутриэритроцитарной системы, L-аргинин-NO системы, а также опосредовано через системные механизмы формирования функциональных свойств гемоглобина [5]. Оказывать влияние на кислородтранспортную функции крови сероводород способен и посредством модификации ее реологических свойств. Микрореологические свойства эритроцитов, которые во многом определяют текучие свойства цельной крови и ее способность к эффективному транспорту кислорода, могут быть модифицированы в присутствии этого газотрансмиттера. Так, было показано, что донор H₂S как на агрегацию эритроцитов, так и на их деформируемость, степень выраженности эффекта зависела от «возраста» эритроцитов – наибольшую чувствительность к воздействию этого газомедиатора продемонстрировали старые клетки [6].

Выводы. Таким образом, возможности сероводорода как регуляторной молекулы в системе крови разнообразны и имеющиеся на сегодняшний день данные подтверждают его участие в поддержании функциональных свойств крови как посредством модификации клеточных компонентов крови, так и путем влияния на плазменную составляющую.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-15-00172).

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang, G. H₂S as a potential defense against COVID-19? / G. Yang // Am J Physiol Cell Physiol. – 2020. – Vol. 319, № 2. – P. 244-249.
2. Тихомирова, И. А. Сероводород как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе / И. А. Тихомирова, Е. П. Петроченко, А. С. Петроченко // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 5-16.
3. Truss, N. J. Gasotransmitters and platelets / N. J. Truss, T. D. Warner // Pharmacology & Therapeutics. – 2011. – Vol. 132, № 2. – P.196-203.
4. Hydrogen sulfide inhibits human platelet aggregation / G. Zagli, R. Patacchini, M. Trevisani [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2007. – Vol. 559, № 1. – P. 65-68. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.12.011.
5. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород / В. В. Зинчук // Успехи физиологических наук. – 2021. – Т. 52, № 3. – С. 41-55.
6. Cellular models of erythrocytes for studying the effect of gasotransmitters on their microrheology / A. V. Muravyov, I. Tikhomirova, P. V. Avdonin, S. V. Bulaeva // Journal of Cellular Biotechnology. – 2019. – № 5. – P. 3-10.

ОСОБЕННОСТИ АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА СПОРТСМЕНОВ ГРЕБНЫХ ВИДОВ СПОРТА

Труш Д. С.¹, Кошеленко А. И.²

*Белорусский государственный университет
Республиканский научно-практический центр спорта
Минск, Беларусь*

Введение. Любые внутренние или внешние стрессоры (раздражители), нарушающие гомеостаз, приводят к реакции организма на стресс. Эта реакция опосредуется сложным взаимодействием нервных, эндокринных и иммунных механизмов, активирующих симпатико-адренomedулярную ось, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и иммунную систему [1]. Концепцию стресса сформулировал Г.Селье, и долгое время эта теория использовалась для объяснения исключительно отрицательных последствий адаптационного синдрома, когда «стресс» мог привести к заболеваниям и гибели организма. Однако, стрессоры, вызывающие «эустресс» действуют противоположно – они ведут к восполнению энергии, укреплению сердечно-сосудистой системы, улучшению адаптационных возможностей организма [2, 3]. Объяснение этого феномена возможно с помощью введённого Стерлингом и Айером в 1988 году понятия «аллостаз» – способность биологической системы адаптироваться к ежедневным сложностям за счёт предупреждающих корректировок для поддержания гомеостаза, что расширяет само понятие «гомеостаз» и является компонентом интегративной физиологической регуляции [2, 1]. В случае, когда организм не справляется из-за резкой активации симпатической нервной системы при влиянии слишком сильного стресса, происходит формирование функциональных изменений в виде аллостатической нагрузки [3, 4], если же происходит достижение стабильности и формируются новые гомеостатические показатели, говорят о совершенной адаптации [3]. В научной литературе [2, 4] имеются сведения, что посредством физических нагрузок и интенсивных тренировок в мышечном компоненте опорно-двигательного аппарата (ОДА) спортсмена формируются адаптационные изменения, являющиеся проявлением аллостатических процессов. Гребные виды спорта могут рассматриваться как модель для анализа аллостатических механизмов регуляции, выявляя различия в физиологической адаптации организма при сходных условиях выполнения физической нагрузки. Хотя в этих видах спорта имеются общие черты (специфическая сила мышц для гребных движений за счёт гипертрофии мышц спины, плеч и рук, развитие навыков быстрого реагирования), также имеются и различия в специфике выполнения гребных движений. Для гребли на байдарке требуются более интенсивные усилия для поддержания скорости в воде (преимущественно на коротких дистанциях): мышцы, в первую очередь, плеч,

спины и рук, приспособляются к устойчивым динамическим нагрузкам из-за многократных повторений гребных движений. В гребле на каноэ, хоть и задействованы те же мышцы верхней части туловища, особое значение уделяется стабильности корпуса и работе ног, так как нужно поддерживать равновесие для балансирования судна в воде. Особенностью академической гребли является долговременная синхронность в движениях и идеальная координация всего тела.

Цель. Исследовать специфичность аллостатических механизмов организма на примере мышечного компонента опорно-двигательного аппарата в подготовке спортсменов гребных видов спорта (гребля на байдарках, гребля на каноэ, гребля академическая).

Методы исследования. Оценка функционального состояния мышечного компонента ОДА спортсменов гребных видов спорта проводилась в изометрическом режиме методом полидинамометрии с использованием аппарата DIERS Myoline. В исследовании регистрировались измеряемые параметры функционального состояния различных мышечных групп спортсмена при выполнении силовых тестов на полидинамометре для разных мышечных групп: туловище (сгибание/разгибание – прямая мышца (м.) живота; м., выпрямляющая позвоночник; ротация – наружные и внутренние косые мышцы (м.) живота), нижняя конечность (сгибание/разгибание – двуглавая м. бедра; четырёхглавая м. бедра; отведение/приведение – ягодичные м.; приводящие м. бедра), верхняя конечность (сведение/разведение – подлопаточная м., большая грудная м.; подостная м.; сгибание/разгибание – двуглавая м. плеча, трёхглавая м.). Результаты исследования выводились на экран в виде числовых (в Ньютонах) и процентных показателей, на основании которых формировалось заключение о функциональном состоянии мышечной составляющей спортсмена. Статистическими методами Microsoft Excel подсчитывались обобщающие параметры: суммарная сила и показатель относительной мышечной силы. После чего проводился статистический анализ по выборке спортсменов в каждом из анализируемых видов спорта. Выборки проверялись на нормальность распределения (*Shapiro-Wilk normality test*) и статистически значимую разницу между ними (*t-критерий Стьюдента*, $p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Исследование функционального состояния мышечного компонента ОДА спортсменов проводилось на базе лаборатории спортивного травматизма РНПЦ спорта. На графике результаты тестирования мышечной силы спортсменов представлены в виде средних значений + стандартное отклонение. В ходе исследования были проанализированы данные полидинамометрии 117 спортсменов-мужчин гребных видов спорта: 40 – гребля на байдарке, 40 – гребля на каноэ, 37 – гребля академическая. По результатам статистического анализа было выявлено следующее: наибольшей суммарной мышечной силой обладали спортсмены гребли академической, показатели мышечной силы прямой м. живота, м. выпрямляющей позвоночник, косых м. живота, подостной м., двухглавой м.

плеча, двух- и четырёхглавой м. бедра, ягодичных и приводящих м. бедра спортсменов данного вида спорта в сравнении с двумя другими видами гребли оказались статистически выше. При этом показатели мышечной силы трёхглавой м. плеча правой стороны тела оказались статистически ниже. Показатели мышечной силы прямой м. живота, косых м. живота (слева), подостной м. плеча (слева), двухглавых м. бедра, приводящих м. бедра спортсменов гребли на байдарке значительно выше в сравнении с показателями мышечной силы спортсменов гребли на каноэ.

На рисунке 1 представлен график изменения мышечной силы спортсменов гребных видов спорта в силовых тестах, статистически значимые различия между группами спортсменов обозначены символами * – если достоверные различия найдены в сравнении с одной выборкой, ** – если с двумя.

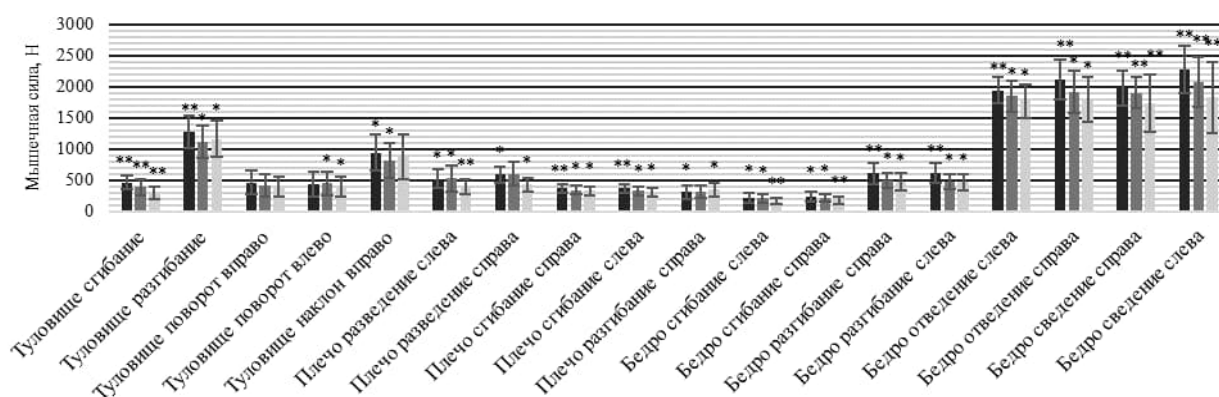


Рисунок 1 – График изменения показателей мышечной силы спортсменов гребли академической (■), гребли на байдарке (■), гребли на каноэ (■)

Выводы. Такие различия в распределении мышечной силы можно объяснить разной степенью и специфичностью адаптации организма спортсмена к повторяющимся нагрузкам, характерным для отдельных спортивных дисциплин в рамках одного вида спорта. Даже минимальные различия гребной техники отражаются на тонкой настройке и адаптации мышечного компонента ОДА спортсмена. Симметричные движения и необходимость грести спиной вперёд обуславливают более сбалансированное мышечное развитие спортсменов гребли академической. Более высокие показатели мышечной асимметрии у спортсменов гребли на байдарке и каноэ связаны с техникой однонаправленного движения одной рукой при гребле, разными видами судна и вёсел: в каноэ используются односторонние вёсла, в байдарке – двойные. Разная постановка ног в лодке обуславливает разницу в мышечной силе ног и мышечной асимметрии. Данные исследования указывают на то, что адаптационные к стрессовым нагрузкам изменения опорно-двигательного аппарата направлены на повышение эффективности работы мышечного компонента ОДА и устойчивости организма в целом к высоким по

интенсивности и глубоко специфическим нагрузкам, что является наглядным проявлением аллостатических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Physiology, Stress Reaction / B. Chu, K. Marwaha, T. Sanvictores [et al.] // StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2026. PMID: 31082164.
2. The 4Rs Framework of Sports Nutrition: An Update with Recommendations to Evaluate Allostatic Load in Athletes / D. A. Bonilla, J. R. Stout, M. Gleeson [et al.] // Life (Basel). – 2025. – Vol. 15, № 6. – P. 867. doi: 10.3390/life15060867.
3. Севрюкова, Г. А. Реостаз, аллостаз и аллостатическая нагрузка: что понимается под этими терминами? / Г. А. Севрюкова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – С. 3.
4. Lu, S. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system / S. Lu, F. Wei, G. Li // Cell Stress. – 2021. – Vol. 5, № 6. – P. 76-85.

МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Умеренков Д. А., Максимов М. К., Мольдон П. А., Луговцов А. Е.,
Приезжев А. В.

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Москва, Россия*

Введение. Согласно современным данным, нарушения микроциркуляции и микрореологии крови (в частности, изменения функциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов) могут быть значимым фактором в возникновении и ухудшении течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3].

Цель. Количественная оценка и корреляционный анализ микрореологических показателей крови и характеристик капиллярного кровотока у пациентов с ССЗ, а также последующее выявление диагностически значимых маркеров с применением методов машинного обучения.

Методы исследования. В исследование было включен 351 пациент с различными формами ССЗ (мерцательная аритмия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, острая сердечная недостаточность) и 25 условно здоровых добровольцев. Забор венозной крови проводился натошак из локтевой вены в вакуумные пробирки объемом 4 мл с антикоагулянтами ЭДТА и цитратом натрия. Оценку агрегации и деформируемости эритроцитов выполняли *in vitro* методами диффузионного светорассеяния и лазерной эктацитометрии на образцах цельной крови и разбавленной эритроцитарной суспензии соответственно с использованием прибора RheoScan-AnD300 (RheoMediTech, Республика Корея). Кинетику агрегации тромбоцитов изучали по сигналу светорассеяния от клеточной суспензии на лазерном анализаторе

агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 (НПФ «Биола», Россия). Агрегацию индуцировали аденозиндифосфатом в концентрациях 1 и 5 мкМ в обогащенной тромбоцитами плазме. Параметры микроциркуляции получали путем обработки изображений и видеозаписей, выполненных *in vivo* с помощью оптического капилляроскопа «Капилляроскан-1» (АЕТ, Россия), оснащенного высокоскоростной ПЗС-камерой, при визуализации капилляров ногтевого ложа пальцев рук пациентов.

Результаты и их обсуждение. Анализ значимости признаков для моделей машинного обучения с помощью метода SHAP показал, что в алгоритмах «случайный лес» и Catboost наибольший вклад вносят диаметр переходного отдела капилляров (по данным оптической капилляроскопии), а также показатели деформируемости и агрегации эритроцитов. В то же время для алгоритмов K-ближайших соседей, логистической регрессии и деревьев решений ключевыми оказались параметры агрегации как тромбоцитов, так и эритроцитов. При этом перечень наиболее влиятельных параметров в целом сходился для каждого из использованных алгоритмов машинного обучения. Важно отметить, что как сложные, так и простые модели достигли 100-процентной точности при бинарной классификации здоровых лиц и пациентов с ССЗ.

Выводы. Таким образом, с помощью методов машинного обучения выявлены наиболее информативные оптические параметры крови, способные влиять на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Продемонстрировано, что измеряемые показатели могут служить диагностическими маркерами ССЗ.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 25-15-00172).

ЛИТЕРАТУРА

1. Взаимосвязь параметров артериального давления и микрореологии эритроцитов у лиц с артериальной гипертонией / А. В. Муравьев, А. В. Приезжев, А. Е. Луговцов [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 2. – С. 17-22.
2. Оптические измерения микрореологических параметров крови и анализ их связи с её вязкостью при сердечно-сосудистых заболеваниях / Д. А. Умеренков, П. Б. Ермолинский, А. Е. Луговцов [и др.] // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. – 2024. – Т. 24, № 4. – С. 361-373.
3. Assessment of Microcirculation and Microrheological Parameters of Blood in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Using Biophotonics Techniques / D. A. Umerenkov, P. B. Ermolinskiy, A. E. Lugovtsov [et al.] // Journal of Biophotonics. – 2024. – Vol. 18, № 12. – P. 1-8.

РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У КРЫС

Ходосовский М. Н., Гуляй И. Э., Филистович Т. И.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Одной из ведущих причин смертности в мире являются сердечно-сосудистые заболевания [1]. Острая ишемия миокарда (ОИМ) приводит к недостатку поступления кислорода в сердечной мышце, что вызывает некроз кардиомиоцитов, который неизбежно снижает сократительную способность, ударный объем, сердечный выброс и активизирует целый ряд порочных кругов, ведущих как к острой, так и к хронической сердечной недостаточности [2]. Быстрое восстановление кровотока в ишемизированном миокарде может ограничить размер инфаркта, но также имеет неблагоприятные последствия, вызывая серьезное повреждение, связанное с реперфузионным синдромом [3]. Постишемическое повреждение миокарда может быть вызвано непосредственно ишемией из-за разрыва атеросклеротической бляшки, что вызывает коронарный тромбоз (тип I), или вторично из-за ишемии, вызванной дисбалансом между поступлением и потребностью миокарда в кислороде – ишемия нагрузки (тип II) [4, 5]. Механизмы повреждения при ишемии-реперфузии часто связывают с окислительным стрессом, который обладает прямым и косвенным цитотоксическим действием на клетки [6], что требует дополнительного исследования в эксперименте при ОИМ.

Цель. Оценить состояние показателей прооксидантно-антиоксидантной системы у крыс с острой ишемией миокарда.

Методы исследования. Эксперименты выполнены на 20 белых крысах-самцах массой 280-300 г, выдержанных не менее 2 недель в стандартных условиях вивария. Животных разделили на 2 группы: 1-я (n=10) – контрольная, 2-я (n=10) – острая ишемия миокарда (ОИМ). Острую ишемию сердца вызывали модифицированным изопреналин-питуитриновым методом [3], в котором вместо питуитрина использовали вазопрессин в дозе, близкой по питуитриновому эффекту. Последний вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 1,6 мкг/кг. Через 15 мин после введения вазопрессина подкожно вводили изопреналин (35 мг/кг). Через 6 ч введение изопреналина повторяли. Через 9 дней после последнего введения изопреналина осуществляли забор смешанной венозной крови и тканей сердца для оценки параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса (диеновые конъюгаты (ДК), триеновые конъюгаты (ТК), малоновый диальдегид (МДА), концентрацию α -токоферола, ретинола, коэнзима Q10, восстановленного глутатиона (GSH), активность каталазы).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у животных с ОИМ наблюдается снижение в плазме крови концентрации α -токоферола на 46,2% ($p < 0,001$), ретинола – на 38,8% ($p < 0,01$), коэнзима Q10 – на 35,2% ($p < 0,01$); содержания GSH в эритроцитах – на 10,5% ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Выявлено повышение активности каталазы в эритроцитах и тканях сердца после ОИМ по отношению к контролю на 53,9% ($p < 0,001$) и 38,7% ($p < 0,05$) соответственно. Снижение концентрации α -токоферола, содержания GSH и ретинола указывает на истощение структурных антиоксидантов у крыс с ОИМ, тогда как повышение активности каталазы может свидетельствовать о росте процессов пероксидации в сердце. Действительно выявлено, что в конце эксперимента у крыс с ОИМ содержание ДК и ТК в плазме крови повысилось по отношению к контрольной группе на 139,8% ($p < 0,001$) и 39,1% ($p < 0,05$) соответственно. Содержание ДК в эритроцитах опытной группы выросло на 122,8% ($p < 0,001$), а ТК – на 94,7% ($p < 0,001$) по отношению к контрольным животным. Также у крыс с ОИМ в плазме крови увеличился уровень МДА на 113,3% ($p < 0,001$). Кроме того, снижение коэнзима Q10 может свидетельствовать сохраняющемся энергодефиците в миокарде после моделирования ОИМ.

Выводы. При моделировании острой ишемии миокарда у крыс наблюдается снижение ряда структурных антиоксидантов: α -токоферола, ретинола, коэнзима Q10, а также содержания восстановленного глутатиона. Повышение активности каталазы в тканях сердца по отношению к контролю свидетельствует о росте процессов пероксидации в сердце после ОИМ. Данные изменения сопровождаются повышением содержания продуктов перекисного окисления липидов (ДК, ТК и МДА), что указывает на развитие окислительного стресса у крыс при моделировании острой ишемии миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk / M. Vaduganathan, G. A. Mensah, Ju. V. Turco [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2022. – Vol. 80, № 25. – P. 2361-2371.
2. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 18. – P. 2231-2264.
3. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review) / J. He, D. Liu, L. Zhao [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 430.
4. Chapman, A. R. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. / A. R. Chapman, P. D. Adamson, N. L. Mills // Heart. – 2017. – Vol. 103. – P. 10-18.
5. Myocardial infarction classification and its implications on measures of cardiovascular outcomes, quality, and racial/ethnic disparities / A. L. Hilliard, D. E. Winchester, T. D. Russell, R. D. Hilliard // Clinical Cardiology. – 2020. – Vol. 43, No. 10. – P. 1076-1083.
6. Ходосовский, М. Н. Роль NO-зависимых механизмов в реализации антиоксидантных эффектов мелатонина при ишемии-реперфузии печени / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 6. – С. 33-38.

КРИВАЯ ДИССОЦИАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОЗОНОМ

Чеснулевич М. А., Волошко П. Э., Володина А. А.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Озонотерапия является развивающимся и довольно высокоэффективным методом реабилитации организма при различных патологиях. Концентрации озона, применяемые с терапевтической целью, значительно ниже тех, которые способны вызвать развитие повреждающих процессов [1], и в этом случае данный газ способен оказывать антигипоксический, противовоспалительный, противовирусный, обезболивающий а также улучшением оксигенации тканей и стимуляцией метаболизма [2, с. 4]. Ранее нами было выявлено, что системное введение озона экспериментальным животным в концентрации 10 мкг/кг приводит к увеличению pO_2 , SO_2 , $p50_{реал}$, 2,3-ДФГ, АТФ и газотрансмиттеров (монооксид азота и сероводорода). Однако введение данного газа в более низких (1 мкг/кг) и высоких (100 мкг/кг) концентрациях такого эффекта не оказывает. Выявленный эффект озона (в дозе 10 мкг/кг) на кислородтранспортную функцию крови крыс, проявляющийся в уменьшении сродства гемоглобина к кислороду, реализуется через увеличение газотрансмиттеров (монооксид азота и сероводорода), способствующих росту таких модуляторов, как 2,3-ДФГ и АТФ [3, с. 1448].

Цель. Изучить положение кривой диссоциации гемоглобина в условиях воздействия озона.

Методы исследования. В исследование были включены 8 женщин в возрасте от 45 до 55 лет. Критерии включения: информированное согласие, отсутствие острых инфекционных заболеваний, гипертиреоза, склонности к судорогам и индивидуальной непереносимости озона. Всем пациенткам проводилось внутривенное капельное введение озонированного 0,9% раствора натрия хлорида. Озон получали на озонотерапевтической установки УОТА-60-01 (ООО «Медозон», Россия) из медицинского кислорода. Концентрация озона в физиологическом растворе составляла 400 мкг/л, что контролировалось ультрафиолетовым спектрофотометром на выходе из озонатора. Объем вводимого раствора – 200 мл. Скорость инфузии – 40-60 капель в минуту. Курс терапии включал 5 процедур с интервалом 7 суток (одна процедура в неделю).

Забор венозной крови осуществляли дважды: до первой процедуры и после завершения пятой процедуры. Кровь отбирали из локтевой вены в предварительно подготовленный шприц с гепарином натрия, из расчета 50 ЕД на 1 мл крови.

Измерение показателей кислородтранспортной функции (КТФ) крови осуществляли с помощью газоанализатора Stat Profile рНОх plus L («Nova Biomedical», США) при температуре 37°C: парциальное давление кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), степень оксигенации крови (SO_2). Измеряли сродство гемоглобина к кислороду (СГК) по показателю $p50$ (pO_2 крови при 50%-ном насыщении её кислородом), определяемого спектрофотометрическим методом при реальных значениях pH, pCO_2 и температуры ($p50_{реал}$). Затем рассчитывался $p50$ при температуре 37°C, pH=7,4 и $pCO_2=40$ мм рт.ст. ($p50_{станд}$) [4, с. 350]. Положение кривой диссоциации оксигемоглобина рассчитывали по полученным значениям $p50$, используя уравнение Хилла.

Все показатели проверяли на соответствие признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учётом этого были использованы методы непараметрической статистики с применением программы Statistica 10.0 (S/N AXAR207F394425FA-Q, StatSoft, США). Сравнение трех и более независимых групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Достоверность полученных данных оценивали с использованием U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Величину p рассчитывали с учётом поправки Бонферрони. Критический уровень значимости принимали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведённый курс внутривенной озонотерапии (5 процедур, 400 мкг/л) способствует улучшению кислородтранспортной функции крови, что проявляется в увеличении pO_2 , SO_2 в сравнении со значением данных показателей до проведения курса озонотерапии. Также наблюдается рост показателя $p50$, что свидетельствует об уменьшении сродства гемоглобина к кислороду и сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что имеет значение для оксигенации тканей.

Выявленное в нашем исследовании повышение парциального давления кислорода и степени оксигенации после курса озонотерапии может быть связано с тем, что озон способен взаимодействовать с фосфолипидами клеточных мембран и эритроцитов, образуя активные формы кислорода и продукты перекисного окисления липидов [5, с. 49], которые, вероятно, стимулируют метаболизм эритроцитов, улучшая реологические свойства крови, способствуя более эффективному газообмену.

Увеличение внутриэритроцитарного 2,3-ДФГ снижает сродство гемоглобина к кислороду, сдвигая кривую диссоциации вправо. Так, введение кислородно-озоновой смеси с концентрацией около 30 мкг/мл приводит к росту содержания 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах [6, с. 44], что влияет на насыщение крови кислородом. Вероятно, этот эффект проявляется и в наших исследованиях.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что введение озона модифицирует систему транспорта газов. Это выражается в росте парциального давления кислорода, повышении степени оксигенации и правостороннем сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина. Выявленные

изменения позволяют рассматривать озон как фактор, активно влияющий на кислородтранспортную функцию крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конторщикова, К. Н. Озонотерапия в лечении больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца / К. Н. Конторщикова, О. В. Масленников, И. Е. Окрут // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 80-84.
2. Oxygen-Ozone Therapy of Musculoskeletal Neck Pain: A Review / J. Jandura, M. Vajda, M. Cech [et al.] // J. Pers. Med. – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. 1-14.
3. Зинчук, В. В. Эффект озона на кислородтранспортную функцию крови и содержание газотрансмиттеров (монооксид азота и сероводорода) у крыс / Зинчук В. В., Меленец М. А., Гуляй И. Э. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2025. – Т. 111, № 9. – С. 1441-1452.
4. Burtis, C. A. Tietz Textbook of Clinical Chemistry / C. A. Burtis, E. R. Ashwood – 3rd ed. – Philadelphia : W. B. Saunders Co., 1999. – 1136 с.
5. Серов, В. Н. Методы системного применения озона в медицинской практике / В. Н. Серов // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2022. – Т.9, № 1-2. – С. 41-76.
6. Treatment of Femoral Head Osteonecrosis with Ozone Therapy: Pilot Trial of a New Therapeutic Approach / J. X. An, G. P. Wu, K. Niu, Y. P. Wei // Pain Physician. – 2022. – № 25. – P. 43-54.

РОЛЬ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, В ПОДДЕРЖАНИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА

Шапутько М. Н., Сунь Тяньтянь

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Обогащенная тромбоцитами плазма является трансплантатом аутогенного происхождения, который изготавливается из нативной венозной крови, и представляет собой плазму крови, содержащую увеличенную в пять раз концентрацию тромбоцитов, чем и обуславливается ее терапевтический эффект [1, с. 13].

Плазмолифтинг представляет перспективное направление так как плазма, обогащённая тромбоцитами, богата факторами роста, цитокинами и гормонами, которые способствуют естественному заживлению, ускоряют регенерацию тканей и нормализуют прооксидантно-антиоксидантный баланс [2, с. 2].

Цель. Оценка влияния плазмы, обогащённой тромбоцитами на активность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в организме.

Методы исследования. Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах-самцах (n=50) массой 250 – 300 г., содержащихся в стандартных условиях вивария. Забор смешанной венозной крови проводили в условиях адекватного наркоза (50 мг/кг тиопентала натрия) из правого предсердия в

предварительно подготовленный шприц с гепарином натрия, из расчета 50 ЕД на 1 мл крови. Животных разделили на 5 групп: контрольная (n=10), которой двукратно внутримышечно вводили по 0,15 мл 0,9% раствора NaCl и 4 опытные (n=10), которым двукратно осуществляли введение 0,15 мл плазмы, обогащённой тромбоцитами. Животных опытных групп выводили из эксперимента на 5-е, 10-е, 21-е и 28-е сутки. Плазму, обогащённую тромбоцитами, получали методом центрифугирования в пробирках с гепарином лития и разделительным гелем.

Активность свободнорадикальных процессов оценивали по содержанию продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты). Уровень диеновых конъюгатов в эритроцитарной массе определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 233 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов. Оптическую плотность измеряли на спектрофлуориметре СМ 2203 (ЗАО «СОЛАР», Беларусь) при длине волны 233 нм по отношению к контролю. Измерение проводили на спектрофлуориметре СМ 2203 («СОЛАР», Беларусь) по отношению к контролю, в который вместо биологического материала добавляли дистиллированную воду. Расчёт содержания ДК производили в относительных единицах и выражали в виде ЕД/мл.

Концентрацию МДА (ТБК-реагирующих продуктов) оценивали по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой (ТБК), которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета. Интенсивность окраски по отношению к контролю измеряли спектрофотометрически на спектрофотометре РV1251С («СОЛАР») при длине волны 535 нм. Концентрацию МДА выражали в мкмоль/л.

Для определения активности каталазы в гемолизатах использовали метод Королюк, основанный на спектрофотометрической регистрации количества окрашенного продукта реакции H_2O_2 с молибденовокислым аммонием, имеющим максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм. Активность каталазы выражали на г Нб (ммоль H_2O_2 /мин/г Нб). За единицу активности принимали количество фермента, катализирующее образование 1 ммоль продукта за 1 мин в условиях испытания.

Определение содержания глутатиона в гемолизатах эритроцитов осуществляли по образованию комплекса восстановленного глутатиона с реактивом Элмана, регистрируемого при длине волны 412 нм на спектрофотометре РV1251С (ЗАО «СОЛАР», Беларусь).

Данные обрабатывали с использованием методов непараметрической статистики с применением пакета программ Statistica 10.0. Достоверность полученных данных, с учётом размеров малой выборки, множественных сравнений, оценивали с использованием U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. После двукратного введения 0,15 мл плазмы, обогащённой тромбоцитами, наблюдается снижение уровня диеновых

конъюгатов в эритроцитах. Положительный эффект тромбоцитарной плазмы достоверно проявляется на 5-е, 10-е, 21-е и 28-е сутки по сравнению с контролем. На 5-е сутки наблюдается снижение уровня диеновых конъюгатов, что свидетельствует о быстром антиоксидантном эффекте. На 10-е сутки уровень данного показателя продолжает снижаться, подтверждая устойчивое действие плазмы, обогащённой тромбоцитами. На 21-е и 28-е сутки эффект сохраняется, доказывая длительное влияние тромбоцитарной плазмы на окислительный стресс. Использование плазмы, обогащённой тромбоцитами, также снижает уровень малонового диальдегида на 5, 10 и 28 сутки.

Также наблюдалось влияние обогащённой тромбоцитами плазмы на активность ферментов антиоксидантной системы в эритроцитарной массе, таких как глутатион и каталаза. На 5-е сутки происходило первое повышение уровня глутатиона, на 10 сутки уровень глутатиона становился менее выраженным. На 21 и 28 сутки уровень глутатиона продолжался увеличиваться. Первое повышение уровня каталазы наблюдалось на 10 сутки, а максимального повышения достигло на 21-е сутки. На 28 сутки активность каталазы незначительно снизилась, но всё ещё оставалась выше контрольного уровня, что также подтверждает устойчивый эффект плазмы, обогащённой тромбоцитами.

Выводы. Таким образом, результаты проведенных нами исследований демонстрируют, что двукратное внутримышечное введение плазмы, обогащённой тромбоцитами, препятствовало окислительному стрессу, о чём свидетельствует понижение уровня перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и диеновых конъюгатов) и повышение уровня глутатиона и активности каталазы. Следовательно, плазма снижала окислительный стресс и усиливала механизмы антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обогащенная тромбоцитами плазма в стоматологии: свойства, применение, протоколы приготовления (обзор литературы) / О. О. Илюнина, Л. А. Зюлькина, В. В. Щетинин, Е. Н. Шастин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2025. – № 2 (74). – С. 12-28.
2. Platelet-Rich Plasma (PRP) and Injectable Platelet-Rich Fibrin (i-PRF) in the Non-Surgical Treatment of Periodontitis—A Systematic Review / W. Niemczyk, K. Janik, Ja. Żurek [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 12. – P. 6319.

ВКЛАД ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ ГЕНОВ В ФОРМИРОВАНИЕ АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ АККОМОДАЦИИ И КОГНИТИВНОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

Щурко А. С., Болтач М. А., Глуткин С. В.

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

Введение. Современные представления о регуляции когнитивных функций и адаптационных процессов основаны на концепции интеграции нейрохимических, генетических и средовых факторов. Одним из ключевых звеньев данной системы является дофаминергическая нейротрансмиссия, обеспечивающая процессы обучения, памяти, мотивации и поведенческой регуляции. Вариабельность генов дофаминовых рецепторов рассматривается как один из основных механизмов формирования индивидуальных различий в психофизиологическом статусе человека [1].

Особое значение имеют полиморфизмы генов DRD2 и DRD4. Полиморфизм Taq1A гена DRD2 (rs1800497) ассоциирован с плотностью D2-рецепторов и эффективностью дофаминовой передачи в стриатуме. Снижение плотности рецепторов у носителей аллеля A1 сопровождается изменениями в системе вознаграждения, повышенной реактивностью к стрессу и особенностями когнитивной регуляции. Ген DRD4 (rs1800955), в свою очередь, вовлечён в процессы межнейронного взаимодействия в коре головного мозга и играет важную роль в формировании исследовательского поведения, внимания и эмоциональной регуляции [2, 3]

В последние годы активно развивается концепция аллостаза, согласно которой адаптация организма к стрессу обеспечивается за счёт динамических изменений функциональных систем. Аллостатическая аккомодация отражает способность организма изменять параметры функционирования в ответ на нагрузку, обеспечивая поддержание гомеостаза в изменяющихся условиях среды. При этом генетические особенности могут определять индивидуальные стратегии аллостатической регуляции [4].

Важным, но недостаточно изученным фактором является фотопериод – продолжительность светлого времени суток, которая оказывает значительное влияние на нейроэндокринные и нейромедиаторные процессы. Изменения фотопериода связаны с колебаниями уровня мелатонина, дофамина и других нейромедиаторов, что может модифицировать когнитивную работоспособность и стресс-реактивность [5].

Таким образом, изучение сочетанного влияния полиморфизмов генов DRD2 и DRD4 и сезонной изменчивости светового дня представляет значительный интерес для понимания механизмов психофизиологической адаптации.

Цель. Изучить влияние полиморфизмов генов DRD2 и DRD4 на когнитивную работоспособность, психофизиологическую адаптацию и аллостатическую реакцию в условиях различной продолжительности светового дня.

Методы исследования. В исследовании приняли участие мужчины в возрасте 18-23 лет, являющиеся студентами, не имеющие хронических соматических и психических заболеваний. Отбор испытуемых осуществлялся на добровольной основе с получением информированного согласия.

Эксперимент проводился в различные периоды годового цикла, характеризующиеся различной продолжительностью светлого времени суток: зимнее солнцестояние, весеннее равноденствие и летнее солнцестояние. Такой дизайн позволил оценить влияние фотопериода как внешнего хронофизиологического фактора.

Психофизиологическое тестирование выполнялось в утренние часы с использованием программно-аппаратного комплекса «НС-Психотест». Оценивались показатели нейродинамики и функционального состояния центральной нервной системы, включая среднее время реакции, стрессоустойчивость, подвижность нервных процессов, коэффициент силы нервной системы, индекс утомляемости и коэффициент асимметрии внимания. Все параметры регистрировались до и после стандартной 30-минутной умственной нагрузки.

Генетическое исследование включало анализ полиморфизмов DRD2 (rs1800497) и DRD4 (rs1800955). ДНК выделяли из буккального эпителия, генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с последующей интерпретацией результатов.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием методов непараметрической статистики (критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, Уилкоксона).

Результаты и их обсуждение. Проведённый анализ показал, что генетические вариации дофаминовых рецепторов оказывают существенное влияние на психофизиологические показатели как в состоянии покоя, так и в условиях умственной нагрузки.

Установлено, что носители генотипа A2A2 гена DRD2 характеризуются более стабильными показателями нейродинамики и более высокой устойчивостью к утомлению. Их когнитивная работоспособность отличается меньшей вариабельностью, а реакция на нагрузку носит более адаптивный характер. В противоположность этому, носители аллеля A1 демонстрируют выраженные изменения психофизиологических параметров, включая снижение времени реакции, увеличение индекса утомляемости и изменения внимания. Это свидетельствует о более высокой чувствительности к нагрузке и меньшей устойчивости регуляторных механизмов.

Анализ влияния полиморфизма гена DRD4 показал, что различные генотипы характеризуются специфическими паттернами аллостатической аккомодации. У лиц с генотипом TT отмечается преимущественное изменение

параметров внимания, у гетерозиготного варианта TC – оптимизация времени реакции, тогда как у генотипа CC наблюдается выраженное снижение утомляемости. Эти различия отражают вариабельность стратегий адаптации к стрессу, реализуемых на уровне центральной нервной системы.

Особое значение имеет влияние фотопериода. В условиях зимнего солнцестояния наблюдается усиление стрессовой реактивности и более выраженные изменения психофизиологических показателей, что может быть связано с изменением нейроэндокринной регуляции. Весенний период характеризуется повышенной пластичностью адаптационных механизмов, тогда как летом отмечается относительная стабилизация функционального состояния.

Интеграция полученных данных позволяет рассматривать DRD2 как фактор, определяющий когнитивную устойчивость и эффективность обработки информации, а DRD4 – как регулятор адаптационных реакций и аллостатической гибкости. Совместное влияние этих генов формирует индивидуальный профиль психофизиологической адаптации, определяющий особенности реакции на нагрузку и стресс.

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о полигенной природе когнитивных функций и подтверждают важность учета взаимодействия генетических и средовых факторов. Практическое значение данных заключается в возможности персонализированного подхода к оценке адаптационных возможностей и профилактике дезадаптационных состояний.

Выводы. Полиморфизмы генов DRD2 и DRD4 оказывают значимое влияние на когнитивную работоспособность, психофизиологическую адаптацию и аллостатическую регуляцию. Ген DRD2 преимущественно определяет устойчивость когнитивных функций, тогда как ген DRD4 участвует в формировании адаптационных стратегий в ответ на стресс. Носители аллеля A1 гена DRD2 характеризуются повышенной чувствительностью к умственной нагрузке. Различия в аллостатической аккомодации обусловлены полиморфизмом гена DRD4. Фотопериод является важным модифицирующим фактором, влияющим на выраженность генетических эффектов. Психофизиологическая адаптация формируется в результате сложного взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dopamine, Immunity, and Disease / B. Channer, S. M. Matt, E. A. Nickoloff-Bybel [et al.] // *Pharmacological Reviews*. – 2023. – Vol. 75, № 1. – P. 62-158.
2. Dopamine receptor D2 (DRD2) TaqIA gene polymorphism and acute risperidone-induced changes in body weight, plasma glucose and lipid profile / H. S. A. Olasore, J. O. Faleti, T. O. Afe [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2025. – Vol. 277. – P. 171-176.
3. Key role of the dopamine D4 receptor in the modulation of corticostriatal glutamatergic neurotransmission / J. Bonaventura [et al.] // *Science Advances*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – e1601631.
4. Doan, S. N. Allostatic load: Developmental and conceptual considerations in a multi-system physiological indicator of chronic stress exposure / S. N. Doan // *Developmental Psychobiology*. – 2021. – Vol. 63, № 5. – P. 825-836.

5. Night melatonin levels affect cognition in diurnal animals: Molecular insights from a corvid exposed to an illuminated night environment / A. Buniyaadi, A. Prabhat, S. K. Bhardwaj, V. Kumar // Environmental Pollution. – 2022. – Vol. 308. – P. 119618.

FEATURES OF CIRCULATORY PARAMETERS IN DOMESTIC AND INTERNATIONAL SECOND-YEAR MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS WITH DIFFERENT CHRONOTYPES

Dong K., Zhdanovich L. E., Arekhau S. D., Balbatun A. A.

*Grodno State Medical University
Grodno, Belarus*

Introduction. It is considered that circadian fluctuations in autonomic nervous system activity underlie diurnal changes in cardiovascular function [1]. Multigenic character of master clock functioning significantly complicates understanding the nature of these differences [2]. Besides, data on changes in heart rate and blood pressure in individuals of distinct chronotypes vary significantly across number of scientific papers [3, 4].

Aim. To study the parameters of blood pressure, pulse rate and Kerdo index (KI) in domestic and international second-year medical university students with different chronotypes.

Methods. 228 2nd year students (n=169, female, n=59, male) of GrSMU, aged 17 to 24 participated in the study. Domestic group consisted of 127 2nd year students (n=107, female, n=20, male). International group comprised 101 2nd year students (n=62, female, n=39, male). The group of foreign volunteers included students from Sri Lanka (71%), India (16%), Nigeria (9%), and the Maldives (5%). The chronotype was assessed using Horne-Östberg Morningness/Eveningness questionnaire (adaptation by S.I. Stepanova for domestic participants). Quantitative anthropometric data, heart rate, systolic and diastolic blood pressures were determined, and the KI was calculated. All measurements were taking in the morning at 8.00-10.00 a.m. STATISTICA software for experimental data processing was used. Results are presented as the median, 25th and 75th percentiles: Mdn (P25%-75%).

Results and discussion. The distribution of chronotypes in domestic and international students differed significantly. In domestic group there were 14% morning (n=18), 45% evening (n=57), and 41% arrhythmic (n=52). In international group there were 18% morning (n=18), 58% evening (n=58), and 25% arrhythmic (n=25). Interestingly enough, among international students there were 61% less students with an arrhythmic chronotype ($p<0,05$).

Heart rate (HR) at rest was lower in international students: 72 (68-79) b.p.m. compared to domestic: 77 (72-84) b.p.m., $p<0,05$. There were no significant differences in HR in international students with different diurnal preference. In domestic students HR of morning type: 80 (74-88) b.p.m. was higher than in

evening type: 75 (70-80) b.p.m., $p < 0,05$. Significant differences in HR were observed between the morning type groups in Russian-speaking individuals: 80 (74-88) b.p.m. and English-speaking students: 72 (68-78) b.p.m., $p < 0,01$.

No significant differences were found in systolic blood pressure between the study groups. However, a consistent trend toward increased systolic blood pressure was observed in those with the evening chronotype. Lower diastolic pressure was noted in international students: 70 (65-80) b.p.m., compared to domestic: 75 (70-80) b.p.m., $p < 0,05$. Diastolic pressure in Russian-speaking students: 73 (65-79) mmHg was lower compared to the evening type: 80 (70-80) mmHg, $p < 0,05$. Foreign students also showed a tendency for diastolic pressure to increase in the evening type, but the changes were not statistically significant.

In both compared groups, normotonics predominated according to the KI. In domestic students KI was: 4.76 (-6.67-12.5). In international students KI was: 0 (-7.69-11.39). Morning type of Russian-speaking students was characterized by an increase in the sympathetic division tone and positive KI values: 10.8 (5.41-27.66). The evening chronotype was associated with an increase in the parasympathetic division tone and negative KI values: -2.56 (-13.3-11.98), $p < 0,05$. No such pattern was observed among English-speaking students. The morning and evening types of international students had negative KI values.

Significant gender differences were found in the studied parameters, both within and between the groups. Russian-speaking men of arrhythmic type had significantly higher HR: 86 (66-90) b.p.m., compared to similar types of English-speaking men: 72 (70-82) b.p.m., $p < 0,01$. In arrhythmic women of both groups similar but less pronounced differences were observed. Domestic female students with the morning type had a higher HR of 80 (74-88) b.p.m compared to the arrhythmic: 78 (72-84) b.p.m and evening types: 75 (70-80) b.p.m. The median KI in Russian-speaking women of the morning type was 12.50 (6.67-27.66), of the arrhythmic type: -3.47 (-2.56-12.50), $p < 0,01$, of the evening type: -3.85 (-8.11- 19.54), $p < 0,01$. In addition, among the Russian-speaking women of the morning type there were no vagotonics (0%), among the arrhythmic type there were 10%, and among the evening type – 23%. In Russian-speaking men the median systolic pressure of the morning type was: 125.5 (122.5-128) mmHg, compared to the arrhythmic: 126 (122-130) mmHg, evening type: 138 (130-140) mmHg, and the reliability of differences was noted between the evening and two other chronotypes, respectively ($p = 0.037$ and $p = 0.030$). The median diastolic pressure in foreign female students of the morning type was: 70 (68-78) mmHg, of arrhythmic type: 70 (60-70) mmHg, ($p = 0,034$). The median diastolic pressure of English-speaking women of the evening chronotype was 70 (67-77) mmHg and was significantly different from arrhythmic ($p = 0,048$). In addition, among English-speaking women of the morning type there were 15% vagotonics, and the arrhythmic type had only 3%, $p < 0,05$. Systolic pressure of foreign male students with arrhythmic type: 122 (120-125) mmHg was significantly different from the evening: 125 (125-134) mmHg ($p = 0,031$). The median KI in Russian-speaking male students of the morning type was: 1.98 (-3.92-20.00), in arrhythmic type: -5.26 (-23.08-18.60), in evening type –

-9.59 (-14.10--5.88). However, the differences between chronotypes were significant only between the morning and evening types ($p=0.025$). In addition, among male students of the morning type, as well as among females, there were no vagotonics (0%), among the arrhythmic type there were 43%, and among the evening type – 44%. On the contrary, among the Russian-speaking male students of the evening type there was no sympathotonic person (0%), among the morning type there were 25% of them, and among the evening type: 29%.

Conclusions. During the study of blood pressure, pulse rate and KI in domestic and international second-year medical university students at 8.00-10.00, morning type demonstrated higher HR and KI compared to evening type. That is, the morning type developed a more pronounced activation reaction, and the evening type showed more elements of dysregulation of the cardiovascular system in the morning hours (an increase in systolic and diastolic pressure against the background of a decrease in heart rate and a vagotonic reaction). Statistically reliable gender and ethnic differences in cardiovascular parameters and autonomic tone of second-year medical university students with different chronotypes were revealed. Despite these differences, both sexes demonstrate a predominance of sympathetic tone in students with the morning chronotype before noon. Since all measurements were carried out at 8.00-10.00 a.m., we consider it appropriate to carry out further 24-Hour ambulatory blood pressure and pulse monitoring in students with different chronotypes.

LITERATURE

1. Circadian rhythms and measures of CNS/Autonomic interaction / F. Riganello, V. Prada, A. Soddu [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2019. – Vol. 16, № 13. – P. 2336-2347.
2. Biological rhythm and chronotype: New perspectives in health / A. Montaruli, L. Castelli, A. Mulè [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 1-20.
3. Impact of sleep chronotype on blood pressure and metabolic markers / W. Huang, Q. Wang, Yu. Gao [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 10215-10222.
4. Павленко, С. И. Особенности хронобиологической организации сердечно-сосудистой системы у студентов медицинского вуза / С. И. Павленко, Д. С. Громова // *Современные вопросы биомедицины*. – 2025. – Т. 9, № 4 (34). – P. 37-44. – doi: 10.24412/2588-0500-2025_09_04_18.

BIOMARKERS OF OXIDATIVE STRESS AND ITS IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Mazalkova M.

Molloy University, Rockville Centre, New York, USA

Relevance. Oxidative stress (OS) is a central pathophysiological mechanism underlying endothelial damage and the development of cardiovascular diseases (CVDs) such as atherosclerosis, hypertension, heart failure, and ischemic heart

disease. OS biomarkers have emerged as essential tools to advance cardiovascular precision medicine. Overall, OS is a central mediator in vascular pathology, and progress in biomarker validation and targeted therapies will be essential to translate current knowledge into effective prevention, diagnosis, and treatment of cardiovascular diseases [1].

The purpose: briefly analyze scientific publications devoted to OS biomarkers and its role in development of CVDs.

Research methods. The electronic database PubMed was used to search for information (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). PubMed comprises more than 37 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals and online books. Citations may include links to full text content from PubMed Central and publisher web sites. The publications that best matched the research topic were selected for analysis. The search data are presented as of March 31, 2026.

Research results and their discussion. During the literature search in the PubMed database, more than 7 573 publications on the topic of the study were identified. Over the past 5 years, 2 339 works have been published, including 745 in the last year. The presented data convincingly confirm the relevance of the research topic and the high publication activity of the authors.

Below is a brief overview of the articles selected for analysis.

Oxidative stress (OS) occurs when the concentration of oxidants exceeds the effectiveness of antioxidants in the body, simultaneously forming reactive nitrogen species. OS has been extensively studied in recent years, with a particular emphasis on OS markers and their association with cardiovascular diseases (CVDs), a leading cause of death worldwide. Multiple pathophysiological mechanisms are involved in the development of CVDs. However, OS plays an important role in the formation of reactive oxygen species (ROS). Increased ROS production reduces the bioavailability of nitric oxide (NO), which increases vasoconstriction in arteries and contributes to the development of hypertension. ROS formation is also associated with the development of atherosclerotic plaques [2].

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of global morbidity and mortality, with oxidative stress and redox imbalance playing pivotal roles in their initiation and progression. In this comprehensive review, authors explore the molecular mechanisms by which reactive oxygen and nitrogen species disrupt vascular homeostasis, promote endothelial dysfunction, and drive adverse cardiac remodeling. Authors additionally highlight key redox-sensitive pathways, including NADPH oxidase activation, mitochondrial dysfunction, endothelial nitric oxide synthase uncoupling, and endoplasmic reticulum stress. Emerging OS biomarkers, such as 8-iso-prostaglandin F_{2α}, oxidized low-density lipoprotein, and myeloperoxidase, are critically examined for their diagnostic and prognostic relevance [3].

In recent years, genetic methods have been widely used to study OS biomarkers. Li M. et al. aimed to identify biomarkers of OS and immune-mediated stress in atherosclerosis. Differential gene expression analyses were based on the GSE100927 dataset in the Gene Expression Omnibus. The authors identified 74 differentially expressed genes related to OS. To compare the differences in immune infiltration

levels between atherosclerosis and control samples, the CIBERSORT and WGCNA R packages were used. As a result, 27 differentially expressed immune-related OS genes were identified. This study shows that genes MMP9, ALOX5, NCF2, NCF1, and NCF4 were diagnostic genes of atherosclerosis and associated with OS. The ALOX5 and NCF2 genes may be involved in the formation of the necrotic core in atherosclerosis by regulating macrophage ferroptosis [4].

Oxidative stress is a major contributor to the pathogenesis of cyanotic congenital heart disease (CCHD), yet data in neonates are limited. This study aimed to assess OS markers, thiol/disulfide homeostasis, and heme oxygenase-1 (HO-1) levels in neonates.

Neonates with CCHD exhibit significant OS and impaired antioxidant defense early in life. Suppressed HO-1 expression and disturbed thiol/disulfide balance suggest increased vulnerability to oxidative injury. These biomarkers may serve as early indicators for clinical risk stratification and could guide antioxidant-based therapeutic strategies. This study investigates a comprehensive panel of OS biomarkers, thiol/disulfide balance, offering potential insights for early risk stratification and therapeutic planning. Neonates with CCHD exhibit significant OS and impaired antioxidant defense early. Suppressed HO-1 and disturbed thiol/disulfide balance suggest vulnerability to oxidative injury [5].

Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) is a stress-inducible cytokine that is abundantly expressed in cardiomyocytes, adipose tissue, macrophages, endothelial cells, and vascular smooth muscle cells. The levels of this biomarker increase in response to tissue injury, inflammation, and metabolic stress and are elevated in the presence of primary cardiometabolic diseases, such as type 2 diabetes, obesity, hypertension, atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease [6].

REFERENCES

1. Oxidative Stress and Its Role in Vascular Damage and Atherosclerosis / A. Pozo Giráldez, A. Bravo Gómez, P. Calmarza [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2026. – Vol. 27, № 2. – P. 1075-1099.
2. Biomarkers of Oxidative Stress Tethered to Cardiovascular Diseases / P. Panda, H. K. Verma, S. Lakkakula [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 9154295.
3. Redox imbalance and oxidative stress in cardiovascular diseases: mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets / I. Ardahanli, R. Aslan, F. Özel [et al.] // *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. 2025. – Vol. 10, № 1. – P. 220-227.
4. Novel Diagnostic Biomarkers Related to Oxidative Stress and Macrophage Ferroptosis in Atherosclerosis / M. Li, S. Xin, R. Gu [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1-18.
5. Evaluation of Oxidative Stress, Antioxidant Capacity, Thiol/Disulfide Homeostasis, and HO-1 Levels in Neonates with Cyanotic Congenital Heart Disease: A Prospective Case-Control Study / A. Kurt, C. Tayman, İ. Koyuncu [et al.] // *American Journal of Perinatology*. – 2026. – Vol. 43, № 4. – P. 544-552. doi: 10.1055/a-2656-9689.
6. GDF-15 as an integrative cardiometabolic biomarker / O. Afzal, M. Afzal, N. H. Khan [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2026. – Vol. 583. – P. 1-10. doi: 10.1016/j.cca.2026.120839.

СОДЕРЖАНИЕ

МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ МОНООКСИДА АЗОТА ЭРИТРОЦИТОВ
В АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ IN VIVO И IN VITRO

Акулич Н. В., Зинчук В. В. 5

НОВЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

**Аль-Джебур Д. Ш. О., Глуткина Н. В.,
Подопригора М. В., Мятлева И. А. 8**

ФЕНИЛИМИНОМЕТИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
4,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-1,2-ДИГИДРОКСИБЕНЗОЛА РЕГУЛИРУЮТ
ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ

**Амаэгбери Н. В., Семенова Г. Н., Ксендзова Г. А.,
Сорокин В. Л., Карнаухова А. С. 11**

РОЛЬ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА-2 В АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ
ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Бадун Е. Г., Шуриберко А. В., Бах М. С., Островская К. А. 13

ВКЛАД АВГУСТА КРОГА В ПРОБЛЕМУ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ОРГАНИЗМА

Балбатун О. А. 16

ДВОЙНОЙ ИНКРЕТИНОВЫЙ АГОНИСТ ТИРЗЕПАТИД В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА
АПНОЭ СНА СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА И ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Беккер Р. А., Быков Ю. В. 19

ИНКРЕТИНОМИМЕТИК СЕМАГЛУТИД И ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ
В ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНОСТИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО ЭНДАРТЕРИИТА, ОЖИРЕНИЯ
И ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Беккер Р. А., Быков Ю. В. 22

ЭМПАГЛИФЛОЗИН И ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ
ДЕПРЕССИИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА, КОМОРБИДНОЙ С ОСЛОЖНЁННЫМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Беккер Р. А., Быков Ю. В. 25

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ
ПОСЛЕ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ У КРЫС

Бобоев М. В. 28

СОДЕРЖАНИЕ ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРОВАННОГО ФАКТОРА В НЕЙРОНАХ
ТЕМЕННОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА КРЫС С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

**Бонь Е. И., Максимович Н. Е., Карнюшко О. А., Зиматкин С. М.,
Кохан Н. В., Ситько А. Д. 30**

АМИНОКИСЛОТЫ С РАЗВЕТВЛЁННОЙ УГЛЕРОДНОЙ ЦЕПЬЮ В СКЕЛЕТНОЙ
МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРУЕМОЙ ГИПОТЕРМИИ И ОСТРОЙ
АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

**Валько Н. А., Павлюковец А. Ю., Завадский Н. А.,
Пуцылева Д. Н., Раковский Р. С. 33**

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ В СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ КРЫС
ПРИ ГИПОТЕРМИИ И ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

**Валько Н. А., Павлюковец А. Ю., Анисько А. И., Найдюк К. Д.,
Повжик В. А., Данильчик И. В. 35**

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Володина А. А., Романчук В. В. 37

ИЗМЕНЕНИЕ ПУЛА АМИНОТИОЛОВ В НЕЙРОНАХ ВИСОЧНОЙ КОРЫ ПОСЛЕ
ИНЪЕКЦИЙ АМИКАЦИНА

Гладкий М. Л. 40

ВЛИЯНИЕ БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА РЕПАРАТИВНЫЕ
И КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МОЗАИЧНОЙ ОЖОГОВОЙ
РАНЫ У ДЕТЕЙ

Глуткин А. В. 44

СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА
ОРГАНИЗМА В КОНТЕКСТЕ АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Глуткин С. В., Гуляй И. Э., Феклистов Е. А., Чигирь О. В. 46

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ МЕТИОНИН-СИНТАЗЫ-РЕДУКТАЗЫ И МЕТИОНИН-
СИНТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**Давыдчик Э. В., Никонова Л. В., Кринец Ж. М., Бобко Е. Н.,
Тихон В. А., Казак И. С. 49**

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТ-РЕДУКТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА

**Давыдчик Э. В., Казак И. С., Петрикевич О. Н., Макей О.,
Бобко Е. Н., Тихон В. А. 51**

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ВОДОРОД КАК ФАКТОР СОХРАНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Данилова Д. А., Дерюгина А. В. 53

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОКСИДОМ АЗОТА И ВОДОРОДОМ КАК СТРАТЕГИЯ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Дерюгина А. В., Пичугин В. В., Богуш А. В., Полозова А. В., Таранов Е. В., Жилиев С. А., Пахомов И. А. 56

ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН – ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Джафарова А. М., Халилов Р. А., Абдуллаев В. Р., Лукманова М. Р. 59

НЕИНВАЗИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ В ПРАКТИКЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Дорохин К. М., Шишко Т. Н., Орехов С. Д., Кругликова Е. Р. 61

МЕЛАТОНИН: ЗАЩИТА МОЗГА ОТ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Дубровская М. Д., Исмаилова Ж. Г. 64

МЕТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ, ФОРМИРУЮЩИХ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДОВ, У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ СЕКВЕСТРИРОВАННОЙ ГРЫЖИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА В ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Жегздрин Д. В., Курбат М. Н. 67

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКИХ МЫШЦ ТОНКОЙ КИШКИ В ОЦЕНКЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ КРЫСЫ

Жуковская Ю. С., Руткевич С. А., Чумак А. Г. 69

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИОКСИДАНТНОЙ И РЕГУЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ, ФИЗЕТИНА, КВЕРЦЕТИНА, АПИГЕНИНА, КЕМПФЕРОЛА, НАРИНГЕНИНА, НАРИНГИНА, В КЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМАХ

Заводник И. Б., Савко А. И., Вейко А. Г., Ильич Т. В., Коваленя Т. А., Климович И. И. 72

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГАЗООБРАЗНЫЕ ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ

Зинчук В. В. 75

ОСОБЕННОСТИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И ОБЩЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С АНЕМИЕЙ

Зубрицкая Г. П., Климович Н. Н., Козарезова А. М., Слобожанина Е. И. 78

МЕЛАТОНИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В КРОВИ КРЫС ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Исмаилова Ж. Г., Дубровская М. Д. 81

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ГОЛОВНОГО МОЗГА	
Калевич Т. А., Миклашевич О. С., Сурмач Д. А., Тарасевич А. Р.	84
РОЛЬ ГИПОКСИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ДИАГНОСТИКЕ ПАРТАНАТОЗА ПРИ ЦИРРОЗЕ И РАКЕ ПЕЧЕНИ	
Керимова С. Ш.	86
ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ПОТРЕБЛЕНИИ ЭКСТРАКТА АСТРАГАЛА ОБНАЖЕННОГО	
Кличханов Н. К., Сулейманова М. Н., Гаджиханова М. М.	89
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА СУКЦИНАТА И ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА БРОМИДА НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ	
Крылова И. Б., Селина Е. Н., Шабанов П. Д.	92
ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ НА ПАЦИЕНТОВ С ТРАНЗИТОРНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ АМНЕЗИЕЙ	
Кузнецов В. И., Солкин А. А.	95
МИКРОРЕОЛОГИЯ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ШИРИНА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ КАК МАРКЕР КИСЛОРОДОТРАНСПОРТНОЙ ДИСФУНКЦИИ	
Луговцов А. Е., Зинчук В. В., Муравьев А. В., Мольдон П. А., Умеренков Д. А., Максимов М. К., Приезжев А. В.	97
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОТВЕТА КРОВИ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ NO-ТЕРАПИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ	
Мартусевич А. К., Соловьева А. Г., Ковалева Л. К.	99
КОНЦЕПЦИЯ «УНИВЕРСАЛЬНОГО БИОХИМИЧЕСКОГО СЕНСОРА» В РЕЦЕПЦИИ СИГНАЛОВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ БИОРАДИКАЛАМИ (НА ПРИМЕРЕ ХОЛОДНОЙ АТМОСФЕРНОЙ ПЛАЗМЫ)	
Мартусевич А. К., Каширина А. О., Соловьева А. Г.	101
ОСОБЕННОСТИ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА КРОВИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ СПОРТСМЕНОВ	
Мартусевич А. К., Каширина А. О., Карузин К. А.	104
ТЕХНОЛОГИИ БИОКРИСТАЛЛОМНОГО АНАЛИЗА В ОЦЕНКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ХОЛОДНОЙ ПЛАЗМЫ	
Мартусевич А. К., Суровегина А. В., Тащилин К. М., Бадянова В. С., Реснянская В. В.	106

ПАТОЛОГИЯ КЛИМАКТЕРИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Милош Т. С. 108

МИКРОСОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ И РЕЗЕРВЫ ТКАНЕВОЙ ПЕРФУЗИИ
У ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ МАКСИМАЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

**Михайлов П. В., Остроумов Р. С., Артеменко Ю. Ю., Королев В. П.,
Муравьев А. В.**..... 111

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
В НОРМЕ, ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ
НАГРУЗКАХ

Мольдон П. А., Гурфинкель Ю. И., Луговцов А. Е., Приезжев А. В. 114

КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ
ПОВЫШЕНИЯ ИХ ТРАНСПОРТНОГО ПОТЕНЦИАЛА

**Муравьев А. В., Приезжев А. В., Луговцов А. Е.,
Зинчук В. В., Осетров И. А.**..... 116

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ: ПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАСТИТЕЛЬНЫХ
ПОЛИФЕНОЛОВ

**Надольник Л. И., Кузьмицкая И. А., Мороз В. Л., Романчук А. И.,
Бородина Т. А., Белоновская Е. Б., Дорошенко Е. М., Полубок В. Ч.**..... 119

ПОЛИМОРФИЗМ G894T NOS3 У ПАЦИЕНТОВ
С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Обухович А. Р., Иоскевич Н. Н., Ждонец С. В. 122

УЧАСТИЕ СУПЕРОКСИД-АНИОНА В ПОТЕРЕ АНТИСОКРАТИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ
ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Панькова М. Н...... 125

ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО
ДЕРМАТИТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Парамонова Е. Б., Оленская Т. Л., Николаева А. Г...... 127

ВОССТАНОВЛЕННЫЙ ГЛУТАТИОН И ЕГО РОЛЬ В ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ
ПРИ ПНЕВМОНИЯХ У ДЕТЕЙ

Парфёнова И. В., Осипова-Егорова Е. А. 130

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
ИШЕМИЕЙ МОЗГА

**Пашковская И. Д., Нечипуренко Н. И., Новикова Л. Н.,
Прокопенко Т. А., Матусевич Л. И.**..... 133

ВЛИЯНИЕ ПУНКТУРНОЙ ФОТОБИОМОДУЛЯЦИИ НА МИКРОГЕМОДИНАМИКУ И ТКАНЕВОЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Перетягин П. В., Соловьева А. Г., Терехов А. А..... 136

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И СТРУКТУРНУЮ ЦЕЛОСТНОСТЬ НОРМАЛЬНЫХ И СОСТАРЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

Потапович А. И., Костюк Т. В., Костюк В. А..... 139

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ НАНОБИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА

Потапович А. И., Костюк Т. В., Шутова Т. Г., Костюк В. А..... 142

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНО-ОПТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ АНАЛИЗА ОТКЛОНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ МИКРОРЕОЛОГИИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Приезжев А. В., Луговцов А. Е., Зинчук В. В., Муравьев А. В..... 145

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВНУТРИВЕННОЙ И НАДВЕННОЙ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ХАРАКТЕРИСТИКЕ ПРО-, АНТИОКСИДАНТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Прокопенко Т. А., Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д..... 146

АССОЦИАЦИЯ ЗНАЧЕНИЙ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ В 1-2 СУТКИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, С ДОЛГОСРОЧНЫМ ПРОГНОЗОМ

Пронько Т. П..... 150

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА В ПОДДЕРЖАНИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ

Рабковская Е. М., Гросс Е. П., Ромейко Т. И..... 153

АДАПТАЦИОННЫЕ СИМПАТИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОМЕТРИЯ КРЫСЫ В ФАЗУ МЕТЭСТРУСА

Реут П. Г., Руткевич С. А. 156

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ-5-АМИНОАЛКИЛСУЛЬФАНИЛ ТИОТЕТРАЗОЛОВ

Родионова О. М., Селина Е. Н., Мызников Л. В., Шабанов П. Д..... 158

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА T786C ГЕНА ENOS НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КИСЛОРОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Романчук В. В., Садовничая Ю. Ю. 162

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА G894T ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ МОНООКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ	
Романчук В. В., Карпович Н. В.	165
ПЕРОКСИД ВОДОРОДА ВЫЗЫВАЕТ ИЗБИРАТЕЛЬНУЮ ПРОДУКЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В НЕЙРОНАХ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ГАНГЛИЯ МОЛЛЮСКА LYMNAEA STAGNALIS	
Сидоров А. В.	168
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПЕРЕМЕННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА КИСЛОРОДТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ ЭРИТРОЦИТОВ	
Слатинская О. В., Приезжев А. В., Зинчук В. В., Луговцов А. Е.	171
ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ	
Солкин А. А., Кузнецов В. И.	172
КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ФУЛЛЕРЕНОМ C ₆₀	
Сущевич В. В.	175
ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И КИСЛОРОДНОГО ПУЛЬСА У СПОРТСМЕНОВ С РАЗНОЙ НАПРАВЛЕННОСТЬЮ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА	
Титова Е. М., Бородина Е. С., Шило Д. Д., Олещеня Т. С., Лушков А. А., Захаревич А. Л.	178
КИСЛОРОДНЫЙ ПУЛЬС И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ РИТМА СЕРДЦА У СПОРТСМЕНОВ С РАЗНОЙ НАПРАВЛЕННОСТЬЮ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА	
Титова Е. М., Бородина Е. С., Шило Д. Д., Олещеня Т. С., Лушков А. А., Захаревич А. Л.	181
СЕРОВОДОРОД И СИСТЕМА КРОВИ	
Тихомирова И. А.	184
ОСОБЕННОСТИ АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА СПОРТСМЕНОВ ГРЕБНЫХ ВИДОВ СПОРТА	
Труш Д. С., Кошеленко А. И.	186
МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
Умеренков Д. А., Максимов М. К., Мольдон П. А., Луговцов А. Е., Приезжев А. В.	189

РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У КРЫС

Ходосовский М. Н., Гуляй И. Э., Филистович Т. И. 191

КРИВАЯ ДИССОЦИИ ГЕМОГЛОБИНА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОЗОНОМ

Чеснулевич М. А., Волошко П. Э., Володина А. А. 193

РОЛЬ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, В ПОДДЕРЖАНИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА

Шапутько М. Н., Сунь Тяньтянь 195

ВКЛАД ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ ГЕНОВ В ФОРМИРОВАНИЕ АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ АККОМОДАЦИИ И КОГНИТИВНОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

Щурко А. С., Болтач М. А., Глуткин С. В. 198

FEATURES OF CIRCULATORY PARAMETERS IN DOMESTIC AND INTERNATIONAL SECOND-YEAR MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS WITH DIFFERENT CHRONOTYPES

Dong K., Zhdanovich L. E., Arekhau S. D., Balbatun A. A. 201

BIOMARKERS OF OXIDATIVE STRESS AND ITS IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Mazalkova M. 203

Научное издание

КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Сборник материалов республиканской научно-практической конференции
с международным участием,
включающей сателлитный симпозиум «ГрГМУ-МГУ:
роль газотрансмиттеров в изменениях микрореологических свойств
эритроцитов и эффективности транспорта кислорода»

19 мая 2026 года

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка Е. П. Курстак, А. А. Хартанович

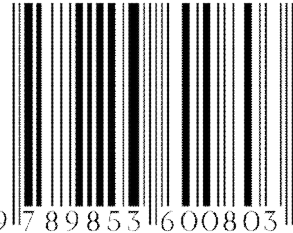
Подписано в печать 19.05.2026.

Тираж **3 экз.** Заказ **52.**

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.

ISBN 978-985-36-0080-3



9 789853 600803