



**Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием**

посвященная 90-летию со дня рождения академика РАН
Михаила Андреевича Медведева



Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием
НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ
В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ,
посвященная 90-летию со дня рождения академика РАН
М.А. Медведева**

г. Томск, 13–14 ноября 2025 г.

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

Томск
Издательство СибГМУ
2025

УДК 612.06:616-092
ББК 28.707.391+52.52
Н 469

Н469

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием **«Нейрогуморальные механизмы регуляции физиологических функций в норме и при патологии»**, посвященная 90-летию со дня рождения академика РАН М.А. Медведева (г. Томск, 13–14 ноября 2025 г.): сборник материалов. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2025. – 273 с.

ISBN 978-5-98591-199-2
DOI 10.20538/ 978-5-98591-199-2

Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Михаил Андреевич Медведев основал современную Томскую кафедральную научную школу физиологов. Школа Михаила Андреевича известна приоритетными исследованиями в области физиологии и электрофизиологии желудочно-кишечного тракта. Академиком РАН М.А. Медведевым предложена и обоснована новая концепция функциональной организации периферического звена дистантной регуляции функции гладкомышечных органов и сосудов. Вместе с коллективом он обосновал новый подход к оценке роли ионных переносчиков как эффекторных систем, обеспечивающих реализацию регуляторных сигналов в гладкомышечных клетках.

Программа конференции охватывает широкий круг фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем, связанных с закономерностями и механизмами регуляции висцеральных функций в условиях нормы и патологии.

Материалы конференции адресованы студентам, молодым ученым и практикующим врачам.

УДК 612.06:616-092
ББК 28.707.391+52.52

Редакционная коллегия:

Колобовникова Ю.В., д-р мед. наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

Ласукова Т.В., д-р биол. наук, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

Мартюшева Э.В., ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

Тексты статей публикуются в авторской редакции.

Ответственность за достоверность содержания работ лежит на авторах.

ISBN 978-5-98591-199-2

© Сибирский государственный медицинский университет, 2025

© Макет изд-ва СибГМУ, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ КОЖИ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ Е.С. Агеева, Д.Г. Бондарь, М.Р. Мандал, Г. В. Хворых	13
ЗАЖИВЛЕНИЕ РАН У КРЫС ПРИ ПОМОЩИ РАСТВОРОВ ПРОБИОТИЧЕСКИХ МИКРОБНЫХ КОНСОРЦИУМОВ Д.З. Аединова, И.О. Ковальчук, Н.С. Ярмолук	15
СИСТЕМНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА КАЛИЯ: ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ Р.И. Айзман.....	17
СПОСОБ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕЦЕРЕБРИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ С.В. Альбертин	20
КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ВО ВЗАИМОСВЯЗЯХ ФАКТОРОВ КРОВотоКА, ГЕМОСТАЗА И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ А.А. Ахметова, В.П. Демкин, А.Ю. Фальковская.....	21
ПРОИЗВОДНОЕ ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ Э.А. Ахтямова, А.В. Пахомова, О.В. Першина, И.А. Узянбаев, Л.А. Сандрикина	24
МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕСТРОЙКИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ FGB -455 G> A (RS1800790) А.Ю. Баранов, В.В. Шандыров, Н.А. Агасиева	27
H ₂ S – ОПОСРЕДОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ НА РЕГУЛЯЦИЮ СОСУДИСТОГО ТОНУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ Ю.Г. Бирулина, О.В. Воронкова, В.В. Иванов, Е.Е. Буйко, Н.А. Чернышов	29
РАЗВИТИЕ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ А.А. Блажко, И.И. Шахматов, С.В. Лисина	32
ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ Ю.А. Бондарчук, И.И. Шахматов, И.Н. Манаева	34
УСТОЙЧИВОСТЬ МИОКАРДА К ИШЕМИЧЕСКОМУ - РЕПЕРФУЗИОННОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ СВЯЗАНА С СОСТАВОМ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ, БИОХИМИЧЕСКИМИ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА М.М. Галагудза	36
ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА НА РЕНИНОВЫЙ ОТВЕТ НА СТРЕСС М.Б. Бреслав, Л.Н. Смелышева	38

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КЛЕТОК: ЕСТЬ ЛИ ПОТЕНЦИАЛ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ?	40
О.Е. Ваизова, В.В. Кочубей, Б.О.Маслюк	
АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ У МУЖЧИН В СИСТЕМЕ МВД РОССИИ	42
Р.А. Вайрадян, Ю.Ю. Кузьмич	
СИМПТОМОКОМПЛЕКС ПОСТЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ	44
Ю.А. Валько, Н.С. Татаурщикова.....	
ВЛИЯНИЕ АКТИВАТОРА БЫСТРОГО СКЕЛЕТНОГО ТРОПОНИНА РЕЛЬДЕЗЕМТИВА НА ТОНКИЙ ФИЛАМЕНТ	47
В.О. Вотинова, А.Е. Цыбина, М.В. Жигулина, Н.А. Стукалова, Ю.В. Репина, С.Р. Набиев, О.П. Герцен, Л.В. Никитина	
РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА СЕГМЕНТАЦИИ БЕЛОГО И СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОСЕТЕВОГО МЕТОДА ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ	49
Т. Д. Вячистый, М. М. Шадрина, Д. Р. Махмудов, Я. А. Тюменцева, М.В. Светлик	
РОЛЬ АЛЬТЕРНАТИВНОГО СПЛАЙСИНГА ГЕНА <i>FLT1</i> В МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА	51
М.М. Гавриленко, Е.А. Трифонова, А.А. Бабовская, М.Г. Сваровская, Е.В. Ижойкина, В.А. Степанов	
ХАРАКТЕРИСТИКИ КОНТРАСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ И НЕЙРОКОГНИТИВНОМ ДЕФИЦИТЕ	53
С.А. Галкин, Е.Г. Корнетова	
ВЛИЯНИЕ ЭНТОЗА НА РОСТ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОПУХОЛИ	56
К.А. Гаптулбарова, М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, Н.В. Литвяков.....	
ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ И ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В МОДЕЛИ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ФОРМИРУЕМОЙ ДИСКОВЫМ НАСОСОМ	58
К.О. Головина, А.М. Головин, Р.И. Айзман.....	
ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА С ПАССИВНЫМ ТИПОМ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО РЕАГИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО СТРЕССА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	62
А.А. Гостюхина, Т.А. Томова, Т.А. Замощина, В.В. Ярцев, М.В. Светлик, О.С. Дорошенко, О.Б. Жукова, К.В. Зайцев	
ИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМА КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ	64
А.Е. Граб, Н.В. Нарыжная, А.С. Семенцов, Ю.В. Бушов	
ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ КООРДИНАЦИИ В ТЕСТЕ С НАРАСТАЮЩЕЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ	67
В.В. Гулятьева, Д.Ю. Урюмцев, М.И. Зинченко, С.Г. Кривошеков.....	

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ АОРТЫ И ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫС В.С. Гусакова, Т.Н. Зайцева, Л.В. Смаглий, С.В. Гусакова	70
ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КОЖИ ПО МАТЕРИАЛАМ КОЖНЫХ ЭКССУДАТОВ И ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ А.А. Денисов, Д.С. Загрешенко, В.В. Климов	71
ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ЭКРАНИРОВАНИЯ НА ДИНАМИКУ ПРИРОСТА МАССЫ ТЕЛА У КРЫС Э.Р. Джелдубаева, Л. Э. Назырова, Д. А. Борисенко	73
ГОРМОНЫ СТРЕССА У КОМБАТАНТОВ А.В. Диденко, П.Ю. Лебедева, Л.А. Левчук, Н.А. Бохан	75
ЭФФЕКТЫ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА АКТИВНОСТЬ ЦИТРАТСИНТАЗЫ В БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ МЫШЕЙ Дьякова Е.Ю., Юнь Юйфэнь	77
ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР МОДУЛЯЦИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ Н.А. Ермак, М.Н. Стахеева, Е.И. Ливанос, А.А. Мальцева, Л.А. Коломиец	79
ПРОЛИФЕРАЦИЯ РАЗНЫХ ТИПОВ КЛЕТОК ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НАНОСЕКУНДНЫМИ МИКРОВОЛНОВЫМИ ИМПУЛЬСАМИ Л.П. Жаркова, А.В. Самойлова, А.А. Гостюхина, В.М. Мочалова, М.А. Большаков	82
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ АКТИВАТОРА СЕРДЕЧНОГО МИОЗИНА ОМЕКАМТИВ МЕКАРБИЛА НА АКТИН-МИОЗИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В МЕДЛЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ М.В. Жигулина, А.Е. Цыбина, В.О. Вотинова, Н.А. Стукалова, О.П. Герцен, Л.В.Никитина	85
МОЗГА (АЛЬФА-РИТМ) С СОДЕРЖАНИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНИЗМЕ ПОДРОСТКОВ, ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ С РАЗНОЙ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ О.А. Залата, Е.В. Евстафьева, Д.Д. Астафуров	87
ПРОФИЛЬ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТОВ-ХЕЛПЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННЫМ КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ И.С. Зенков, И.В. Кологривова, М.А. Керчева, О.О. Пантелеев, А.А. Дмитрюков, Т.Е. Сусллова, В.В. Рябов	89
ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ НЕОАНТИГЕНОВ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО НА ОСНОВЕ IN SILICO-ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИХ ПРЕЗЕНТАЦИИ ГЛАВНЫМ КОМПЛЕКСОМ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ А.А. Ибрагимова, А.А. Федоров, К.М. Кириленко, Е.В. Овчаренко, Е.О. Родионов, Д.М. Лоос, Е. Б. Топольницкий, Е. В. Денисов, М. Р. Патышева	92
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ НЕОАДЬЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЮМИНАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ М.К. Ибрагимова, А.К. Шагабудинова, М.М. Цыганов	94

ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИФЕНОЛОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС Г.Т. Иванова	96
ВЗАИМОСВЯЗЬ УЧЕБНО-ИНФОРМАЦИОННОЙ НАГРУЗКИ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА Н.В. Иванова, Д.В. Загулова	99
ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ЦИФРОВОМ ПРОСТРАНСТВЕ Л.В. Капилевич, Ю.А. Карвунис, Ю.Г. Калинникова, Н.А. Карвунис, В.В. Шевченко	102
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, КАК МАРКЕР АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИГРАНТОВ А.В. Карпов, А.В. Ненашева.....	105
МИРОВОЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОРНК ЭКЗОСОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ Т.Э. Квон, А.Л. Чернышова, С.Н. Тамкович	107
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ВВЕДЕНИИ АЛКАЛОИДА ЗОНГОРИНА НА МОДЕЛИ СИНДРОМА ТАКОТСУБО М. Килин, Б.К. Курбатов, А.В. Мухомедзянов	108
ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ИНКАПСУЛЯЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА В ЭКЗОСОМЫ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАГРУЗКИ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ М.В. Кобзев, П.А. Пыхтина, С.Р. Адешелидзе, Н.Н. Диденко	109
ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ А.Д. Кожемякина, Т.А. Замощина, А.А. Гостюхина, О.С. Дорошенко, О.Б. Жукова, К.В.Зайцев, В.А. Тонкошуров.....	110
ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ И СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И.В. Кологривова, А.А. Дмитриуков, Н.В. Нарыжная, О.А. Кошельская, О.А. Харитонова, А.И. Выросткова, Е.С. Кравченко, В.В. Евтушенко, Т.Е. Сулова.....	113
ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ГЛИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ Е.А. Колос, Е.С. Петрова	116
ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ $\beta 1$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ С $\beta 1$ - АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬЮ МИОКАРДА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, А.И. Сорокина, С.Л. Андреев	119
СЕКРЕТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ САЛИВАТОРНОГО АППАРАТА У ОБУЧАЮЩИХСЯ В ПЕРИОД СЕССИИ С УЧЕТОМ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ Ю.А. Коноваленко, Н.В. Севостьянова, Н.М. Кротенко.....	121

ВЛИЯНИЕ ПОЗИТИВНОСТИ ПО РЕВМАТОИДНОМУ ФАКТОРУ НА РАЗВИТИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	
А.А. Кононыхин, Е.В. Жданова	124
АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ МАРК/ERK В МОНОНУКЛЕАРАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ	
И.С. Копнов, А.С. Бойко	127
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА И АДАПТАЦИЯ	
С.Г. Кривошеков	129
ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ	
Н.М. Кротенко, Е.В. Епимахова, В.Д. Прокопьева, Е.Е. Слесарева	132
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ 3D-ПЕЧАТИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	
Д.Ю. Кувшинов, В.И. Иванов.....	134
ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА	
А.И. Курганникова, Е.П. Федорова, Т.В. Руденко, В.П. Демкин, А.А. Чурин, В.В. Удут...	137
ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	
М.В. Лагутин, Н.В. Сухаревский, А.А. Харлашин, М.А. Жарикова, Н.В. Демешко, О.В. Халепо.....	140
СВЯЗЬ НЕЙРОКИНОВ С ОСОБЕННОСТЯМИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У СТУДЕНТОВ	
Т.В. Ласукова, Д.В. Загулова, Ю.А. Коноваленко, Ю.В. Колобовникова, Н.В. Позднякова, Н.В. Севостьянова, Э. В. Мартюшева, Д.В. Пашковская	142
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КОМБАТАНТОВ ПРИ РЕЛАКСАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В СОЧЕТАНИИ С ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЕЙ	
П.Ю. Лебедева, А.С. Созонов, А.М. Садикова, О.Г. Дрозд, Н.С. Митряйкин, О.В. Рощина, А.В. Диденко, Т.В. Казенных, Н.А. Бохан.....	144
СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ОПУХОЛЕВОМ МИКРООКРУЖЕНИИ И НЕИЗМЕННОЙ ТКАНИ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ: СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ	
Е.И. Ливанос, М.Н. Стахеева, Н.А. Ермак	147
СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПО ЗАВЕРШЕНИИ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПОКСАНТА МЕКСИДОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ	
С.В. Лисина, И.И. Шахматов, А.А. Блажко, В.М. Вдовин.....	149

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ИНТОКСИКАЦИИ МОНООКСИДОМ УГЛЕРОДА У КРЫС	
Е.Д. Лобода, Ю.Н. Закревский, С.А. Авдюшенко	152
ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ	
И.А. Малышев.....	155
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕАКЦИИ ЗРАЧКА У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ	
Э.В. Мартюшева, Н.В. Позднякова, Д.В. Пашковская, Д. Загулова, Ю.В. Колобовникова	157
ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСОМЕТРИЯ ТКАНЕЙ ЩИТОВИДНО- ОКОЛОЩИТОВИДНОГО КОМПЛЕКСА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОИЗА	
А.С. Моторыкин, О.С. Попов, С.Р. Баширов, Д.С. Титов, М.О. Плешков, Д.А. Вражнов, И.В. Толмачев, В.И. Стасевский.....	160
ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ МАКРЕРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО	
А.А. Мох, Л.А. Таширева, Е.О. Родионов	162
МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НАНОСЕКУНДНОГО ИМПУЛЬСНО- ПЕРИОДИЧЕСКОГО МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	
В.М. Мочалова, А.В. Самойлова, А.А. Гостюхина, М.А. Большаков.....	163
АКТИВНОСТЬ ЗЕРКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ И ВЫПОЛНЕНИИ КОРРЕКТНЫХ И ОШИБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ	
М.В. Мошкина, В.Е. Вавилина, М.В. Светлик, Ю.В. Бушов.....	166
РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ОЦЕНКИ НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ ПО ДАННЫМ ПЭМГ	
С.Л. Мыльникова, Н. П. Коренко, В.А. Пичугов, С.В. Ковальчук, О. В. Кубряк.....	169
РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И МР- ТРАКТОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ	
О.А. Олейник, Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, М.А. Коваренко, П.С. Горохова	170
ОБЛЕГЧЕННЫЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ОРТЕЗ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	
М.П. Осокина, А.Г. Мартусевич, В.И. Стасевский	173
ВЛИЯНИЕ РОСТА НА МОРФОЛОГИЮ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ: СГЛАЖЕННАЯ КАТАКРОТА, ХАРАКТЕРНАЯ ДЛЯ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА	
Д.В. Пашковская, Д. Загулова, Э.В. Мартюшева, Н.В. Позднякова, Ю.В. Колобовникова	175
ИЗУЧЕНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ ЭНДОНЕВРИЯ ПОВРЕЖДЕННОГО СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ	
Е.С. Петрова, Е.А. Колос	178

ИОН-ТРАНСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ - МИШЕНИ СЕРОВОДОРОДА В ЭРИТРОЦИТАХ И.В. Петрова, О.А. Трубачева.....	180
ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ДВИГАТЕЛЬНОГО СТЕРЕОТИПА КАК МАРКЕРА ДЕЗАДАПТАЦИИ И МИШЕНЬ ДЛЯ ПРЕВЕНТИВНОЙ КИНЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ А.А. Пискаев, А.В. Ненашева.....	182
ДЕЙСТВИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА НА РЕДОКС-СТАТУС И ОСМОТИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРАДРЕНАЛЕМИИ В КОНТЕКСТЕ КАРДИОХИРУРГИИ А.В. Полозова, А.В. Дерюгина.....	185
КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА, ВОЗНИКАЮЩИХ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА, БЛОКАТОРАМИ GPCR/cAMP- и JAC/STAT- СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ Т.Ю. Полякова, Л.А. Мирошниченко, А.В. Чайковский, Г.Н. Зюзьков	187
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТЕПЕНИ ГИДРАТАЦИИ И КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ РАЗВИТИИ РАЗНЫХ ФОРМ ЛЕГОЧНОГО ОТЕКА Н.Д. Преображенский, В.В. Порсева	190
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ ЮНОШЕЙ НЕСПОРТСМЕНОВ И КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ ПЛОВЦОВ ПОСЛЕ МАКСИМАЛЬНОЙ СТУПЕНЧАТОЙ ТРЕДБАНОМЕТРИИ А.Ю. Приходько, С.Н. Герасимов, Р.И. Айзман	192
РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АЗОТА В ИЗМЕНЕНИЯХ МЕХАНИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫС С ИММОБИЛИЗАЦИОННЫМ СТРЕССОМ М.А. Пшемьский, И.О. Хоменко, С.В. Гусакова.....	195
ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКЗОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДОКСОРУБИЦИНА: АНАЛИЗ РАЗМЕРОВ, ЗАРЯДА И СТАБИЛЬНОСТИ П.А. Пыхтина, М.В. Кобзев, С.Р. Адешелидзе, Н.Н. Диденко	196
МРТ-ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ МИЕЛИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 НА МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА А.Ц. Ранзаева, М.М. Шадрина, А.Е. Акулов, Д.А. Тур, М.Ю. Ходанович.....	197
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА Е.В. Рубцова, Е.В. Жданова, Н.А. Курлович, Е.Г. Костоломова	201
ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ М.М. Рябов, К.Н. Ефремов, Е.Ю. Юрасова, П.Ю. Мосунова, Я.А. Усанов	203
СТРУКТУРНЫЕ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ А.А. Савкина, Т.В. Степанова, А.Н. Иванов	206
ДИСФУНКЦИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ВЫЗЫВАЕТ ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ УСИЛЕНИЕ ВОЗБУЖДАЮЩЕЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ ГИППОКАМПА А.В. Савотченко, Е.Н. Чуян	208

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ: РОЛЬ НАНОСЕКУНДНЫХ МИКРОВОЛНОВЫХ ИМПУЛЬСОВ	
А.В. Самойлова, А.А. Гостюхина, М.А. Большаков, В.В. Ростов.....	211
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЭПИРУБИЦИНА	
Д.Д. Сахарова, Л.А. Сандрикина, Е.П. Федорова, Т.И. Фомина	214
ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА И КУРЕНИЕ	
Н.В. Севостьянова, Ю.В. Максимова, А.Л. Чернышова, Ю.А. Коноваленко, И.В.Новиков-Маркун.....	215
ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЙ РОДА <i>SAUSSUREA</i> DC. НА БАЛАНС АРГИНИНА И ПРОДУКЦИЮ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМИ МАКРОФАГАМИ МЫШЕЙ	
Н.С. Селиванова, М.Г. Данилец, А.А. Лигачева, Е.С. Трофимова, Е.Ю. Авдеева, А.Н.Савельева, Е.Ю. Шерстобоев	218
НОТЧН-ОПОСРЕДОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСБАЛАНСА TH1/TH2-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ	
В.А. Серебрякова, А.Е. Санина	220
АССОЦИАЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОРАЗРЕШАЮЩИХ МЕДИАТОРОВ И АДИПОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ИНВАЗИЕЙ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ И РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
Е.Е. Середа, М.О. Очиров, Н.А. Тарабановская, Т.Ю. Мамонова, Г.В. Какурина, Л.А.Коломиец, Е.А. Усынин, И.В. Кондакова.....	222
АКТИВНОСТЬ ЗЕРКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ И КОРКОВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У МОНОЛИНГВОВ И БИЛИНГВОВ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ И ПРОИЗНЕСЕНИИ СЛОВ НА РОДНОМ (РУССКОМ) И НЕРОДНОМ (АНГЛИЙСКОМ) ЯЗЫКАХ	
А.А. Скрыбина.....	225
ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ ПРИ АКТИВАЦИИ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ	
Л.В. Смаглий, С.В. Гусакова, В.С. Гусакова, Т.Н. Зайцева, М.А. Пшемьский	227
СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА КАРДИОМИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА И ГИПЕРГЛИКЕМИИ	
А.И. Сорокина, Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев	229
СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ $\beta 1$ - И $\beta 2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ С ПАТТЕРНАМИ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	
И.В. Степанов, Т.Ю. Реброва, Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев	232
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОГО АППАРАТА МЕДЛЕННЫХ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ	
Н. А. Стукалова, О.П. Герцен, М.В. Жигулина, В.О. Вотинова, А. Е. Цыбина, Л.В.Никитина.....	235

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ФИКСАТОР ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ АНАТОМИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СОХРАННОСТИ ЕЕ ТКАНИ Д.С. Титов, О.С. Попов, С.Р. Баширов, А.С. Моторыкин, В.И. Стасевский, М.О. Плешков, И.В. Толмачев, Е.Е. Васильченко	237
ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-КАРНИТИНА В КОМПЕНСАЦИИ ДЕКСАМЕТАЗОН-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ БЫСТРОГО ТИПА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КРЫСАХ В.В. Труш.....	240
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ I–II СТАДИИ Ю.М. Трушук, А.Л. Чернышова, Е.В. Денисов	242
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И СПЕЦИФИКА ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У КРЫС РАЗНОГО ПОЛА И.А. Узянбаев, А.В. Пахомова, О.В. Першина, Э.А. Ахтямова, Л.А. Сандрикина	244
ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПАТТЕРНЫ У МЫШЕЙ НА ФОНЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ТОНИЗИРУЮЩИХ НАПИТКОВ Д.А. Хамидуллин, Д.С. Алексеева, И.А. Котмаров, А.К. Попова, К.А. Дробинин, П.Н. Сухоруков, Н.В. Позднякова	247
ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. А.А. Харлашин, М.А. Жарикова, М.В. Лагутин, Н.В. Сухаревский, Н.В. Демешко, О.В.Халепо	249
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДАПТАЦИИ ЮНОШЕЙ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО РЕГИОНА Л.Д. Цатурян, В.Э. Товмасян	252
ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ОРТОСТАТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ У МУЖЧИН С НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА Ю.Г. Цой, С.П. Жвавый.....	253
СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ JNK И PKA КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТАРГЕТНЫЕ ГЕМОСТИМУЛЯТОРЫ А.В. Чайковский, Л.А. Мирошниченко, Т.Ю. Полякова, Е.В. Симанина, Г.Н. Зюзьков	256
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ СЕТЧАТКИ ПРИ НИЗКОИНТЕНСИВНОМ СВЕТОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ФОНЕ ВОЗРАСТНОЙ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ Е.Ю. Чердынцева, Е.Ю. Варакута, А.В. Потапов, Е.П. Федотенко.	258
ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ РЕЗИСТИНА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ Н.А. Чернышов, О.В. Воронкова, Т.В. Саприна, Д.А. Проконич, Р.Р. Хасанова	259
РАК ЯИЧНИКОВ: ЭКЗОСОМАЛЬНЫЕ МИКРОРНК КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ А.Л. Чернышова, Е.И. Иванова, Н.В. Юнусова, С.Н. Тамкович	261

ИНГИБИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ	
А.В. Чивильдеев, Г.И. Лобов	263
КАРБОНИЛИРОВАНИЕ РЕДОКС-БЕЛКОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ СЕЛЕКТИВНОГО БЛОКАТОРА ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ ПРОТЕИНАЗ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ЛИНИИ MCF-7	
Е.В. Шахристова, Е. А. Степовая	264
ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА В СОСТАВЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА	
А.В. Шеломенцев М.В. Осиков, И.А. Макейкина	266
ПРИНЦИП ГЕТЕРОГЕННОСТИ В РЕАКЦИЯХ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ	
Б.Г. Юшков, М.Г. Зуев, С.А. Бриллиант, А.А. Васин	267
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ СООТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ ПРИ СЕПСИСЕ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	
М.Б. Яллыев, Л.А. Наумова	270

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ КОЖИ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Е.С. Агеева*¹, Д.Г. Бондарь¹, М.Р. Мандал¹, Г. В. Хворых²

¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», г. Москва, Россия

Ключевые слова: полиморфизм генов, старение, кожа

Введение. Результат инновационных Anti-age технологий и методик, их эффективность зачастую варьируется у разных пациентов, что приводит к неудовлетворённости результатом и повторным обращениям. Ключевой причиной этого является игнорирование индивидуальной генетической предрасположенности. Под действием ультрафиолета кожа подвергается фотостарению, приобретает глубокие морщины, становится грубой и пигментированной. УФ-излучение, курение, стресс оказывают повреждающее действие, загрязнения окружающей среды приводят к эластозу. Одним из ферментов антиоксидантной защиты является фермент нитрооксидсинтаза, который вырабатывает оксид азота NO и таким образом играет важную роль в старении кожи, хроническом воспалении и окислительном стрессе [1]. Высокая продукция NO ухудшает барьерную функцию кожи, делая ее более чувствительной к вредным факторам. Но его продукция зависит от ряда факторов, в том числе генетического полиморфизма гена *NOS3*. Естественные механизмы метаболизма также запускают и потенцируют различные молекулярные реакции, приводящие к разрушению структурных компонентов кожи и их свойств. Генетические особенности генов, кодирующих предрасположенность к воспалительным реакциям, также могут определить склонность к акне или реакциям на повреждения, а также ряд косметических процедур [2]. Белковые продукты генов *IL-6* и *TNFα* – воспалительные медиаторы, вовлеченные в метаболические реакции, иммунный ответ, склонность к куперозу и розацеа, к посттравматическим повреждениям и пигментации [3].

Цель работы – оценить распределение генотипов полиморфизма генов *IL-6*, *TNFα*, и *NOS3* у мужчин и женщин в зависимости от возраста и фенотипа старения для последующей коррекции возрастных изменений.

Материалы и методы. Всего было обследовано 70 человек. В возрасте от 18 до 67 лет. Оценка фенотипа старения на основе разработанных критериев (индикаторы типа старения, выраженные в баллах). Для оценки фенотипа старения использовали шкалы возрастных изменений кожи. ДНК выделяли из периферической крови. Оценку генотипов проводили методом ПЦР (с использованием реактивов ОАО «Литех»). Статистическая обработка результатов – количественные результаты выражены в виде медианы и квартилей, качественные в виде %. Для сравнения статистической значимости использовали χ^2 -тест независимости с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования. Установлено, что наиболее частым типом старения был – деформационный: 24 женщины и 15 мужчин. При этом были смешанные типы старения с деформационным: с усталым типом ($n=1$), мелкоморщинистым ($n=4$), мускульным ($n=12$). Количество баллов (индикаторов типа старения) в каждой возрастной группе отличалось (рис. 1). При определении аллельных вариантов полиморфизма генов при деформационном типе старения показано, что наиболее частыми генотипами были: комбинация CG полиморфизма C-174G гена *IL-6* (42,3%), комбинация GG полиморфизма G-308A гена *TNFα* (64,0%), комбинация TT полиморфизма C-786T гена *NOS3* (47,6%). Анализ взаимосвязи аллельных комбинаций и фенотипических проявлений, показал, что генотип CG полиморфизма C-174G гена *IL-6* приводит к повышенной продукции цитокина. Такой вариант гена способствует повышению риска образования акне. Генотип GG полиморфизма G-308A гена *TNFα* обеспечивает нормальный уровень данного цитокина. В этом случае у

носителей данного генотипа не будет выявлена предрасположенность к увеличению уровня фактора некроза опухоли.

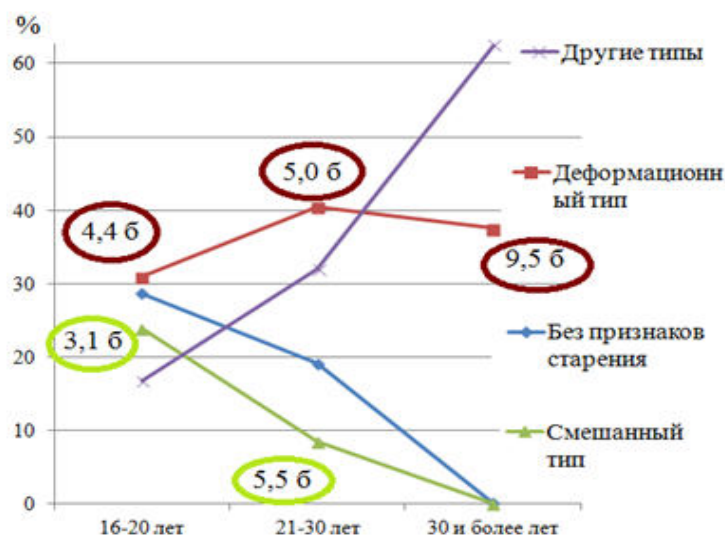


Рис. 1. Распределение баллов, соответствующих типам старения в зависимости от возрастной группы

Это способствует снижению риска воспалительных заболеваний. Генотип ТТ полиморфизма С-786Т гена *NOS3* ассоциирован со снижением активности фермента, нарушение кровотока и повышение подверженности кожи к повреждающим факторам, УФ лучам и свободным радикалам [4, 5]. На основании совокупности генотипических предикторов и фенотипической выраженности возрастных изменений были разработаны персонализированные рекомендации по уходу за кожей.

Заключение. Коррекция возрастных изменений может начинаться уже в молодом возрасте. Так как это не только визуальные изменения, но и отражение индивидуальных, генетически запрограммированных реакций организма на факторы среды и образа жизни. С каждой декадой возраста эти изменения накапливаются и усугубляются, переходя от преходящих функциональных нарушений в молодости к стойким структурным дефектам в зрелом возрасте. Анализ полиморфизмов генов, в частности, ответственных за выраженность воспалительного ответа (цитокины) и эффективность антиоксидантной защиты, позволяет предсказать индивидуальный «сценарий» старения. Таким образом, «Генетический паспорт кожи» становится научно обоснованным планом превентивных действий. Он позволяет уже в 20-30 лет выявить «слабые звенья» и начать целенаправленную персонализированную коррекцию.

Список литературы

1. Amin Hussien N.H., Abdulla S.K., Mohammed Ali N., Ahmed V.A., Hasan A.H., Qadir E.E. Role of antioxidants in skin aging and the molecular mechanism of ROS: A comprehensive review. *Aspects of Molecular Medicine*. 2025;5:100063. DOI: 10.1016/j.amolm.2025.100063.
2. Zhang H., Zhang Z. Genetic Variants Associated with Acne Vulgaris. *Int. J. Gen. Med.* 2023;16:3843-3856. DOI: 10.2147/IJGM.S421835.
3. Maden S. Rosacea: An Overview of Its Etiological Factors, Pathogenesis, Classification and Therapy Options. *Dermato*. 2023;3:241-262. DOI: 10.3390/dermato3040019
4. Kim J.H., Choi M.S. Nitric Oxide Signal Transduction and Its Role in Skin Sensitization. *Biomol. Ther.* 2023;31(4):388-394. DOI: 10.4062/biomolther.2023.101
5. Kim H.J., Kim Y.H. Exploring Acne Treatments: From Pathophysiological Mechanisms to Emerging Therapies *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:5302. DOI: 10.3390/ijms25105302.

ЗАЖИВЛЕНИЕ РАН У КРЫС ПРИ ПОМОЩИ РАСТВОРОВ ПРОБИОТИЧЕСКИХ МИКРОБНЫХ КОНСОРЦИУМОВ

Д.З. Аединова*, И.О. Ковальчук, Н.С. Ярмлюк

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,

г. Симферополь, Республика Крым, Россия

e-mail: daedinova@mail.ru

Ключевые слова: рана, ранозаживление, культуральная жидкость, пробиотик, лизат бактерий.

Введение. Важность выбора рационального подхода к лечению ран различной степени тяжести, особенно в условиях инфицирования не уменьшилась, а фактически стала еще более критичной. Растущее каждый год количество пациентов, которые страдают от ран различного происхождения, включая пострадавших в результате несчастных случаев, стихийных бедствий и военных конфликтов, подчеркивает настоятельную необходимость поиска инновационных подходов к эффективной терапии. Кроме того, расширение масштабов хирургических вмешательств и рост заболеваемости бактериальными инфекциями после медицинских процедур также указывает на необходимость поиска препаратов, ускоряющих процесс заживления ран [1].

Цель. Исследовать процесс ранозаживления при помощи растворов микробных пробиотических консорциумов в модели экспериментальной раны.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на 20 белых крысах-самцах линии *Wistar*, массой 300-350 грамм, разделенных на 4 экспериментальные группы по 5 особей в каждой. Животным всех групп моделировали кожную рану в области холки в виду удобства визуальной оценки и обработки раневой поверхности [2]. Премедикацию проводили препаратом «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг внутримышечно. Введение в наркоз проводили спустя 10 минут препаратом «Везотил» («Ветстем», Россия) в дозе 30 мг/кг массы тела внутримышечно [3]. Крысы первой группы служили биологическим контролем (К) и находились в стандартных условиях вивария. Животным второй группы на область раны наносили культуральную жидкость (КЖ), третьей группе – пробиотик (ПБ), а особям четвертой группы – лизат (ЛИЗ). Мониторинг состояния раневого дефекта проводили ежедневно. Обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения «ImageJ» (National Institutes of Health (NIH), США) на 3-и, 5-е и 7-е сутки после нанесения препаратов. Оценку достоверного уровня различий между экспериментальными группами проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. В ходе морфометрического анализа ран были выявлены значимые различия показателей по сравнению с группой контроля (К). У крыс второй группы (КЖ) было зарегистрировано отрицательное влияние исследуемого препарата на протяжении всего эксперимента: на 3-и, 5-е и 7-е сутки эксперимента площадь раны оставалась увеличенной на 43,55, 61,93 и 100,11 % соответственно относительно таковой в контрольной группе. В третьей (ПБ) и четвертой (ЛИЗ) группах на третьи сутки эксперимента площадь раны уменьшилась на 23,04 ($p < 0,0001$) и 42,57 % ($p < 0,01$) соответственно относительно значений в контроле, что свидетельствует о регенеративных свойствах исследуемых препаратов. На 5-е сутки в группе ПБ площадь раны была увеличена на 16,41 %, по сравнению с животными контрольной группы. В то время как в группе ЛИЗ рана уменьшалась на 30,58 % относительно контроля. На 7-е сутки в третьей (ПБ) и четвертой (ЛИЗ) группах рана уменьшилась еще на 20,87 % и 34,18 % соответственно по сравнению с ранами у крыс в контрольной группе. Стоит отметить, что в четвертой группе лабораторных животных (ЛИЗ) на 3-е и 5-е сутки эксперимента площадь раны уменьшилась на 34 ($p < 0,001$) и 67,69 % ($p < 0,001$) относительно значений в третьей группе (ПБ) соответственно. Это свидетельствует о более выраженном регенераторном эффекте лизата в сравнении с пробиотиком.

Закключение. Таким образом, выявлено, что при применении культуральной жидкости фиксируется выраженная дисморфированность раны, нарушение регенерации, расширение границ и деструктурированности, скопление инфильтратов и гноя. Увеличенная площадь ран по сравнению с контрольной группой, а также внешняя оценка процесса ранозаживления, свидетельствуют об отрицательном влиянии действующего препарата, замедляющего процесс регенерации. Применение мази с пробиотиком проявило положительное влияние на раны. Об этом свидетельствуют показатели средней площади ран с их отличием от контрольной группы, что подтверждает перспективность его применения в терапии заживления ран [4] и улучшения процессов регенерации. Кроме того, используемый нами пробиотик способствует лучшему сохранению структуры раны и предотвращает возможные осложнения. Нанесение на раны лизата показало себя наиболее результативно, о чем свидетельствует выраженный положительный эффект в процессе заживления ран. Отмечено уменьшение воспаления и отсутствие инфекции в ране, что способствовало скорейшему её заживлению. Важно отметить, что заживление ран – это сложный и многофакторный процесс, поэтому скорость и качество заживления могут варьировать. Результаты проведенного исследования показали, что применение пробиотика и лизата бактерий в составе вспомогательных мазей и лекарственных препаратов оказывает положительное влияние на заживление ран у крыс. Результаты исследования дают возможность для изучения механизмов регуляции раневого процесса и разработки терапевтического воздействия на него [5] с помощью препаратов, использованных в исследовании.

Список литературы

1. Брайловская Т.В., Федорина Т.А. Морфологическая характеристика течения раневого процесса при экспериментальном моделировании резаных и рвано-ушибленных кожных ран. *Биомедицина*. 2009;1:68-74.
2. Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В. Гуменюк А.С., Ушмаров Д.И., Исянова Д.Р. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии. *Кубанский медицинский вестник*. 2019;26(2):18-25. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-18-25.
3. Быстрицкая А.С., Ворошилов А.Д., Лисица Г.Т., Семенова О.В., Плехова Н.Г., Королев Д.В. Экспериментальные модели нанесения ран. *Медицинские науки*. 2024; 6:19-23. DOI: 10.17513/srms.1423.
4. Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Тюменков Ю.О., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В. Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи при лечении инфицированных ран мягких тканей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(3):239-246. DOI: 10.36488/смас.2023.3.239-246.
5. Булгакова В.В., Доронина П.А., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Цомартова Э.С., Паюшина О.В. Кожные раны и их моделирование в эксперименте. *Морфологические ведомости* (Morphological Newsletter). 2024;32(4):29-38. DOI:10.20340/mv-mn.2024.32(4).873.

СИСТЕМНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА КАЛИЯ: ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Р.И. Айзман

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»,
ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, г. Новосибирск Россия,
e-mail: roman.aizman@yandex.ru

Ключевые слова: гомеостаз, калий, онтогенез, механизмы регуляции

Введение. Калий играет важную роль в осуществлении многих физиологических процессов: делении клеток, синтезе белков, активности ферментов, регуляции объема и кислотного-щелочного равновесия клеток, формировании электрического потенциала мембраны и т.д. [1]. В раннем возрасте организм нуждается в сохранении калия в большей степени, чем взрослый, поскольку катион нужен для роста и развития [2].

Цель. Сравнить системные и молекулярные механизмы регуляции баланса калия в онтогенезе.

Материалы и методы. В острых и хронических экспериментах на крысах 2-х возрастных групп (1–10-12 дней и 2-взрослые, 90-100 дней) изучали всасывание калиевого раствора из желудочно-кишечного тракта, распределение катиона в организме: в плазме и органах, экскрецию катиона с мочой после калиевой нагрузочной пробы, а также активность калиевых транспортеров и каналов в дистальном отделе толстого кишечника. Все исследования выполнены на базе кафедр анатомии и физиологии НГПУ, лабораторий физиологии Калифорнийского университета (Дэвис США), Каролинского Института (Стокгольм, Швеция) и Института науки им. Вайцмана (Реховот, Израиль).

Результаты. Гомеостаз калия включает в себя внешний контур регуляции, состоящий из поступления катиона в организм, всасывания его из пищеварительного тракта и экскреции с мочой и калом и внутренний контур регуляции, включающий распределение катиона между внутри- и внеклеточным пространством. В результате этих интегративных процессов концентрации калия в плазме поддерживаются в нормальных пределах — 3,8–4,8 ммоль/л, что характеризует калиевый гомеостаз. Калий поступает в организм в основном с пищей, количество которого не зависит от его содержания в теле. В желудочно-кишечном тракте всасывается около 85% от принятого количества. В тонком отделе кишечника концентрация калия низкая (в пределах 6–15 ммоль/л), и он всасывается вместе с жидкостью. Подробно изучены механизмы транспорта калия в толстом кишечнике, который рассматривается как основной отдел, ответственный за регуляцию экскреции катиона с калом. Транспорт катиона в этом отделе состоит из двух противоположных потоков — секреции и абсорбции [1]. Секретия калия обеспечивается локализованными на базолатеральной мембране насосами, а абсорбция катиона осуществляется с помощью насосов, локализованных в апикальной мембране клеток. (рис.).

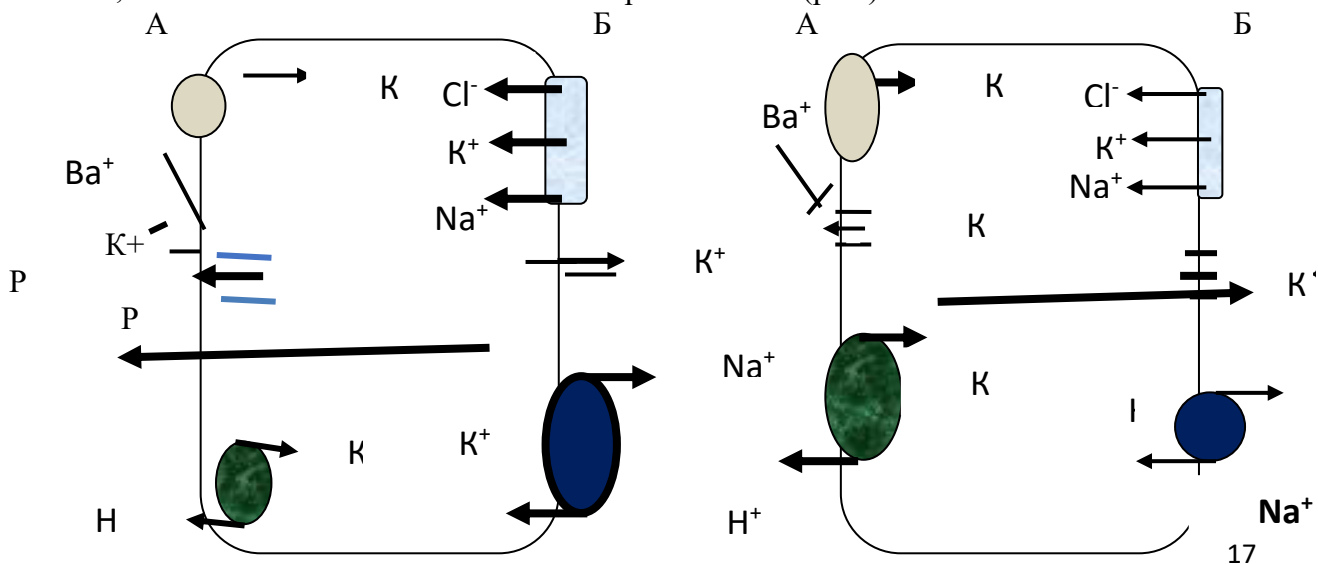


Рисунок. Модель транспорта K^+ в дистальном отделе толстого кишечника крыс.

1 – взрослые животные; 2 – новорожденные

A — апикальная мембрана; *Б* — базолатеральная мембрана

Р – результирующий поток калия

Кроме трансцеллюлярного транспорта, перенос катиона может осуществляться также по межклеточному пути, однако его уровень незначительный. Соотношение активности базолатеральных и апикально расположенных насосов обеспечивает результирующий вектор транспорта калия. У взрослых крыс он направлен на секрецию, поскольку активность базолатеральных насосов: Na,K -АТФазы и $Na,K,2Cl$ -транспортера, а также апикально расположенных K -чувствительных каналов достоверно выше, чем апикальных транспортеров. У новорожденных крыс, наоборот, активность абсорбирующих механизмов достоверно выше, чем секретирующих, в связи с чем у них преобладают процессы абсорбции катиона (рис.).

Различные физиологические и фармакологические факторы, влияющие на транспортные системы, изменяют уровень секреции и реабсорбции. Секреция калия увеличивается при активации Na,K -АТФазы, $Na,K,2Cl$ -транспортера и/или повышении апикальной K -проводимости. Этот эффект индуцируется альдостероном, глюкокортикоидами, норадреналином, простагландинами, высокой калиевой диетой [1].

Описанные выше факторы стимулируют в клетках дистального отдела толстого кишечника и собирательных трубках нефрона экспрессию нового трансмембранного белка, названного СНІФ (Corticosteroid Hormone Induce Factor) [3], который активирует Na,K -АТФазу. Естественно, что факторы, ингибирующие активность базолатеральных насосов и апикальных каналов, снижают секрецию калия. К таким факторам относятся: индометацин, оубаин, низкая калиевая диета, Ba^{2+} -ионы. В свою очередь, повышение абсорбции катиона обусловлено активацией апикальных насосов, в частности, норадреналином, β -адренергическими агонистами, нейропептидом Y , соматостатином [1]. В раннем возрасте всасывание калия в желудочно-кишечном тракте значительно выше, чем у взрослых, в связи с: более высокой активностью апикально расположенных K -абсорбирующих транспортеров и более низкой активностью базолатерально расположенных K -секретирующих транспортеров; более низкой активностью K -каналов; отсутствием белка СНІФ. Второй частью внешнего контура регуляции гомеостаза калия является экскреция катиона с мочой и калом. Около 85-90% от принятого калия экскретируется с мочой, а оставшиеся 10-15% выводятся с калом. Изменения количества, поступившего в организм K сопровождается адекватными перестройками экскреции катиона. Почечная экскреция калия имеет циркадный ритм у человека и некоторых экспериментальных животных с акрофазой в период активности организма и не зависит от приема пищи и воды, гормональной активности и т. д. [4]. В настоящее время рассматриваются два механизма регуляции почечной экскреции калия: а) поступление калия в организм вызывает повышение концентрации катиона в плазме, что приводит к прямому увеличению фильтрационной загрузки нефрона, и стимуляции секреции катиона; б) согласно рефлекторной теории, при всасывании калия из пищеварительного тракта происходит повышение его концентрации только в системе воротной вены и печени, что вызывает активацию калийчувствительных рецепторов печени, информация от которых по блуждающим нервам поступает в гипоталамус, где предполагается наличие «калийрегулирующего центра». Эфферентный путь рефлекса представлен рядом гормональных факторов (АДГ, АКТГ, альдостероном и, вероятно, другими, еще не установленными), которые увеличивают экскрецию катиона почками [4]. В упрощенном виде механизм почечной экскреции калия может быть представлен как результат трех процессов: клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции. Уровень его экскреции мало зависит от СКФ, если она не ниже 25% от нормы, и определяется главным образом канальцевыми процессами. Примерно 50–70% профильтрованного калия реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах. В петле Генле транспорт калия состоит из двух взаимно противоположных потоков: активной

реабсорбции в восходящем колоне с помощью Na,K,2Cl-котранспортера, и пассивного поступления в просвет нисходящего колена, в связи с чем в дистальный сегмент нефрона поступает только 10–15% от фильтрационной загрузки. Дистальный извитой канал и особенно собирательная трубка являются главными участками регуляции почечной экскреции катиона: главные клетки отвечают в основном за секрецию, а обкладочные – за реабсорбцию. Транспорт калия в этом сегменте нефрона осуществляется аналогичными механизмами, что и в дистальном отделе толстого кишечника [5]. Экскреция калия почками возрастает в процессе онтогенеза в связи с увеличением секреторной способности клеток дистального сегмента нефрона. С возрастом формируется способность почек к селективной экскреции ионов калия и натрия в зависимости от вида ионной нагрузки. Внутренний контур гомеостатической регуляции включает в себя депонирование катиона и его распределение между плазмой, внутриклеточным пространством и тканями-депо. Примерно 98% общего количества организменного калия расположено во внутриклеточном пространстве, из которого почти 80% находится в мышцах, печени, костях и эритроцитах. Регуляция внутреннего баланса калия определяется способностью тканевых депо абсорбировать K из внеклеточного пространства или отдавать его при понижении концентрации катиона в плазме. Депонирование или отдача калия клетками зависит от трансмембранного градиента K, активности K-транспортеров, проводимости K-каналов, внутри- и внеклеточного pH. Регуляция внутреннего баланса калия определяется способностью тканевых депо абсорбировать K из внеклеточного пространства или отдавать его при понижении концентрации катиона в плазме. Метаболический алкалоз, альдостерон, катехоламины (β -агонисты), инсулин стимулируют депонирование калия в тканях, тогда как α -агонисты, допамин, ацидоз и пониженная концентрация калия в плазме усиливают выход K из клеток. В процессе онтогенеза внутриклеточное содержание K уменьшается, тогда как концентрация катиона в плазме практически не изменяется. С возрастом формируется способность тканевых депо участвовать в регуляции гомеостаза калия путем депонирования (при гиперкалиемии) или отдачи катиона (при гипокалиемии).

Закключение. Совокупность изложенных механизмов обеспечивает в нормальных условиях калиевый гомеостаз в разные возрастные периоды, однако резервные возможности по стабилизации внеклеточной концентрации катиона при его сдвигах в организме в раннем возрасте значительно меньше.

Список литературы

1. Gumz M.L., Rabinowitz L., Wingo C.S. An Integrated View of Potassium Homeostasis. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 60-72. DOI: 10.1056/NEJMr1313341
2. Aizman R., Grahnquist L., Celsi G. Potassium homeostasis: ontogenic aspects. *Acta Paediatrica*, 1998; 87: 609-617.
3. Aizman R.I., Garty H., Lindzen M., Fuzesi M., Goldshleger R., Asher C., Karlish S. A specific functional interaction between CHIF and Na,K-ATPase: role of FXYD proteins in the cellular regulation of the pump. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 2003, 986: 395-400. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07220.x.
4. Rabinowitz L., Aizman R.I. The central nervous system in potassium homeostasis. *Frontiers in Neuroendocrinology*. N.-Y.: Raven Press; 1993. 1-26. DOI: 10.1006/frne.1993.1001
5. Satlin L., Schwartz G. Renal regulation of potassium homeostasis. In: Edelmann S., editor. *Pediatric kidney diseases*. Boston. Little: Brown and Company. 1992. 127-146.

СПОСОБ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕЦЕРЕБРИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

С.В. Альбертин

Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: salber1@rambler.ru

Ключевые слова: реабилитация животных, двигательная координация

Введение. Известен способ реабилитации двигательной функции путем бипедального тренинга с облегчением веса животных, используемый в опытах на кошках [1] и крысах [2, 3], в которых равновесие испытуемых животных и регулирование давления задних конечностей на опору тредбана осуществлялось подвешиванием передней части тела животных с помощью гамака или жилета со штоком, фиксируемым экспериментатором, или робототехническим устройством. Проблема указанного способа реабилитации - наличие конфликта между врожденной и вновь вырабатываемой двигательной координацией у децеребрированных животных, сопровождаемой попыткой перестройки нейрональной организации структур головного и спинного мозга на новые, неестественные для животных, условия передвижения на задних конечностях, а так-же отсутствием возможности двигательного тренинга путем осуществления мотивированных целенаправленных движений глаз, головы и конечностей животного с регистрацией функционального состояния животного и возможных болевых реакций при выполнении движений, что затрудняет восстановление нормальных двигательных функций у децеребрированных животных.

Цель. Создание инновационного способа тестирования и последующей реабилитации животных

Материал и методы. В предложенном нами инновационном способе тестирование и последующую реабилитацию животных осуществляют поэтапно, путем выполнения генетически врожденных мотивированных целенаправленных двигательных реакций, последовательно изменяя исходные позы, естественные для животного (лежа, сидя с опорой на передние конечности, стоя на передних и задних конечностях) при постоянном мониторинге их функционального состояния [4]. Это стало возможным благодаря тому, что в устройство для осуществления указанного способа введены: съемный опорный лоток с вырезами и съемное опорное основание для конечностей животного, выполненное с возможностью вертикального перемещения, гибкий стержень фиксации головы, пупиллометр для регистрации глазодвигательных и зрачковых рефлексов, манипулятор в виде рычага с регулируемым грузом-противовесом. Устройство также оснащено диспенсером вознаграждения, подаваемого в виде жидкой пищи и тубусом, предназначенным для восстановления у животного врожденных пищедобывательных движений, выполняемых передними конечностями при извлечении из тубуса порций пищи, подаваемой экспериментатором.

Результаты. Предложенные процедуры тестирования и двигательного тренинга позволили создать оптимальные условия для восстановления у децеребрированных животных генетически врожденных сенсомоторных функций при постоянном мониторинге их функционального состояния. При этом атравматическая иммобилизация животного обеспечила возможность проведения лечебных сеансов, направленных на восстановление проводимости нервных путей головного и спинного мозга и улучшение трофических свойств нервной системы путем стереотаксической, мишень-направленной нейрохимической и электрической стимуляции сенсомоторной коры и супраспинальных путей мозга, проводимой в условиях жесткого ограничения подвижности головы [5]. В предложенном нами устройстве это условие обеспечивается конструктивными возможностями сборного стержня-фиксатора подвеса головы животного, допускающего, наряду с мягкой фиксацией головы животного, жесткое сочленение его составных несущих элементов.

Заключение. Создан инновационный способ восстановления нормальных двигательных функций у децеребрированных животных. Технические решения предложенного устройства защищены патентом РФ на изобретение № 2827459 от 26.10.2024 г. и рекомендованы для внедрения в ветеринарную практику при диагностике и реабилитации децеребрированных животных [6].

Список литературы

1. Мусиенко П.Е., Килимник В., Мошонкина Т.Р., Герасименко Ю.П. Patent RF № 2393761.
2. Nessler J. et al. IEEE Trans Neural Syst. Rehab. Engineering. 2005. 13:497-506.
3. Capogrosso M., Wagner F.B., Gadar J., et. al. Nature Protocol. 2018. 13:2031-2061.
4. Альбертин С.В. Патент РФ № 2827459 от 24.09.2024.
5. Barthelemy D., Leblond H., Rossignol S. Characteristics and mechanisms of locomotion induced by intraspinal microstimulation and dorsal root stimulation in spinal cats. J. Neurophysiol. 2007. 9:1986–2000.
6. Альбертин С.В. Метод диагностики и реабилитации децеребрированных животных. Ветеринария Кубани. 2023; 5: 19-34.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ВО
ВЗАИМОСВЯЗЯХ ФАКТОРОВ КРОВОТОКА, ГЕМОСТАЗА И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.А. Ахметова^{1*}, В.П. Демкин¹, А.Ю. Фальковская²

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
г. Томск, Россия

² НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия
e-mail: azaliya.akhmetova.02@mail.ru

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гемостаз, реологические свойства крови, метаболические нарушения, половые различия.

Введение. Артериальное давление (АД), согласно формуле Франка, является результатом взаимодействия минутного объема крови и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Минутный объем формируется из частоты сердечных сокращений и ударного объема, который связан с объемом циркулирующей крови. Тонус резистивных сосудов, особенно артериол, является основным регулирующим фактором сосудистого сопротивления, а в патологических состояниях — таких как артериальная гипертензия (АГ) — важную роль играют также органические изменения стенки сосудов, такие как утолщение, фиброз и снижение эластичности. Развитие гипертрофического ремоделирования артериол служит адаптивным механизмом, ограничивающим проведение пульсирующей нагрузки в микроциркуляторную систему и уменьшающим процесс баротравмы. Все эти параметры контролируются сложной нейрогуморальной системой, включающей симпатическую нервную систему, эндокринные механизмы и сосудистую стенку. Нейрогуморальные механизмы обеспечивают динамическую регуляцию АД за счет влияния симпатической стимуляции, гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, катехоламинов, вазоактивных пептидов и нейросекреторных факторов, поддерживая гомеостаз в условиях постоянных изменений внутренней и внешней среды [1]. На ранних этапах развития АГ важную роль играют гемореологические нарушения, которые существенно влияют на возрастание ОПСС и уровня АД. Повышенная вязкость крови способствует развитию и прогрессированию гипертензии за счет увеличения сопротивления кровотоку в микроциркуляторной системе, ухудшения микроциркуляции и снижения эффективности сосудистого регулятора. В тяжелых формах АГ отмечается увеличение вязкости, агрегация эритроцитов и снижение эластичности мембран эритроцитов, что усиливает сопротивление сосудов и ухудшает их тонус. Эти изменения

негативно отражаются на гемодинамике и вегетативной регуляции системы кровообращения [2]. Важную роль в этом процессе играют показатели гемостаза — фибриноген, тромбоциты и высвобождаемые ими факторы роста (PDGF, TGF- β , VEGF, EGF, FGF, IGF), которые участвуют в заживлении и регенерации тканей [3]. Следует отметить, что дополнительное влияние на вязкость крови оказывают метаболические нарушения, при этом связь между повышением вязкости крови и нейроэндокринными расстройствами носит двунаправленный и взаимно отягощающий характер, в том числе, посредством активации иммунного воспаления [4,5,6]. Вопрос о том, как реализуются эти взаимосвязи у больных с тяжёлыми формами АГ, изучен недостаточно, тогда как понимание этих взаимоотношений может обосновать эффективность лабораторных исследований вязкости крови для мониторинга прогрессирования и лечения АГ. Наличие половых различий в патофизиологии АГ [7] подчеркивают необходимость учитывать потенциал половых особенностей в исследовании взаимосвязей между реологическими свойствами крови, факторами гемостаза и метаболическими показателями. Глубокое понимание этих механизмов может способствовать разработке более эффективных стратегий индивидуализированного контроля АД, особенно у пациентов с тяжелыми и прогрессирующими формами заболевания.

Цель. определить ключевые метаболические и гемостатические показатели крови, связанные с реологическими изменениями у больных с тяжелыми формами артериальной гипертензии.

Материалы и методы. В рамках исследования был проведен корреляционный анализ реологических свойств крови, факторов гемостаза и метаболических показателей у мужчин и женщин с неконтролируемой АГ (n=11, 6 мужчин, 5 женщин, средний возраст 54,4 года, среднее АД: САД – 158,9 мм рт. ст., ДАД – 91,3 мм рт. ст., 5 больных СД). Обследование проводили согласно стандартам оказания медицинской помощи. Реологические свойства крови оценивали по уровню эритроцитов и гематокрита, для изучения состояния гемостаза определяли уровень тромбоцитов и фибриногена крови. Анализ показателей осуществлялся с использованием программы STATISTICA. Метод основан на вычислении коэффициента корреляции, который показывает степень и направление связи между двумя переменными. Значение коэффициента корреляции Пирсона может варьироваться от -1 до +1 с р-значением <0.05, что указывает на сильную корреляцию между некоторыми параметрами. Значения, близкие к +1 или -1, указывают на сильную положительную или отрицательную корреляцию соответственно. В нашем случае, значения выше ± 0.6 указывают на сильную взаимосвязь показателей гемостаза.

Результаты В таблицах 1 и 2 приведены результаты корреляционного анализа показателей гемостаза для мужчин и женщин. Полужирным шрифтом выделены коэффициенты с очень высокой корреляцией показателей гемостаза по шкале Чеддока [8].

Таблица 1 – Корреляционная взаимосвязь биохимических показателей крови у мужчин

Биохимические показатели крови	Эритроциты	Гематокрит	Тромбоциты	Глюкоза	ОХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	Триглицериды	Фибриноген
Эритроциты	1		-0,61						
Гематокрит		1				-0,85			-0,86
Тромбоциты	-0,61		1				0,76		
Глюкоза				1				0,79	-0,69
ОХС					1				
ХС ЛНП		-0,85				1	-0,67		0,65
ХС ЛВП			0,76			-0,67	1		
Триглицериды				0,79				1	
Фибриноген		-0,86		-0,69		0,65			1

Выявленные различия в характере и степени корреляционных связей между показателями гемореологии, свертывающей системы и углеводно-липидного обмена свидетельствуют о сложной взаимосвязи этих факторов при неконтролируемой гипертонической болезни и подчеркивают наличие половых особенностей в патогенетических механизмах. У мужчин содержание эритроцитов в крови имело взаимосвязь с тромбоцитами ($r=-0,61$), тогда как у женщин – с уровнем холестерина ЛВП ($r=0,66$). Для гематокрита у обеих групп наблюдались отрицательные связи с фибриногеном (у мужчин – $r=-0,86$; у женщин – $r=-0,66$), а также с показателями липидного обмена (у мужчин – с ХС ЛНП, $r=-0,85$; у женщин – с общим холестерином, $r=-0,89$). Эти ассоциации отражают унифицированные адаптационные реакции вязкости крови при АГ, не зависящие от пола. Обратные взаимосвязи фибриногена с метаболическими показателями (у мужчин – с глюкозой, $r=-0,69$; у женщин – с общим холестерином, $r=-0,89$) указывают на его возможную роль в регуляции обменных процессов. Взаимосвязи тромбоцитов с метаболическими нарушениями демонстрируют половые различия: у мужчин отмечена прямая связь с ХС ЛВП ($r=0,76$), а у женщин – с глюкозой ($r=0,65$), ХС ЛНП ($r=0,64$) и триглицеридами ($r=0,77$), при этом связь с ХС ЛВП носила обратный характер ($r=-0,67$).

Таблица 2 – Корреляционная взаимосвязь биохимических показателей крови у женщин

Биохимические показатели крови	Эритроциты	Гематокрит	Тромбоциты	Глюкоза	ОХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	Триглицериды	Фибриноген
Эритроциты	1						0,66		
Гематокрит		1			-0,89				-0,66
Тромбоциты			1	0,65		0,64	-0,67	0,77	
Глюкоза			0,65	1		0,72		0,91	
ОХС		-0,89			1				
ХС ЛНП			0,64	0,72		1	-0,92	0,73	
ХС ЛВП	0,66		-0,67			-0,92	1		
Триглицериды			0,77	0,91		0,73		1	0,73
Фибриноген		-0,66						0,73	1

Эти данные подчеркивают необходимость учета половых особенностей при оценке риска тромбообразования и при разработке индивидуальных стратегий профилактики сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

Заключение. Ключевыми показателями, связанными с реологическими изменениями у мужчин, являются эритроциты, гематокрит, ХС ЛНП и фибриноген, которые отражают баланс в системе кровообращения и свертывания крови, а также активность тромбоцитов в контексте их связи с липидными нарушениями. У женщин же основными являются эритроциты, ХС ЛВП, глюкоза, триглицериды и фибриноген, что свидетельствует о более выраженной связи метаболических нарушений с сосудистыми и гемостатическими функциями. Эти различия обусловлены, в первую очередь, половыми гормональными факторами, особенностями обмена веществ и патогенетическими механизмами, что требует индивидуализированного подхода к диагностике и лечению АГ. Документированные связи метаболических нарушений с уровнем тромбоцитов, которые через свою секреторную активность участвуют в процессах сосудистого ремоделирования, могут отражать сложное участие этих элементов в патофизиологии повышения артериального давления, что требует дальнейших исследований. Выявленные половые различия во взаимосвязях вязкости крови, факторов свертывания и метаболических показателей при неконтролируемой АГ подчеркивают необходимость учета этих особенностей при разработке пол-специфических стратегий антигипертензивной терапии, а также при коррекции микрососудистых осложнений и снижении сердечно-сосудистого риска. При этом сведения о взаимосвязях

реологических изменений с метаболическими и гемостатическими показателями могут изменить терапевтические подходы с целью улучшения контроля АД и снижения сердечно-сосудистого риска.

Список литературы

1. Шалыгин Л.Д. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*, 2015; 10(2): 110-116.
2. Шаманаев А.Ю., Алиев О.И., Анищенко А.М. Синдром повышенной вязкости крови у больных артериальной гипертензией и гемореологические эффекты антигипертензивных средств. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(132): 97-102. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-97-102.
3. Nurden A. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.* 2011; 105 (1): 13–33. DOI: 10.1160/ THS10-11-0720.
4. Sloop G.D., Pop G, Weidman J.J., Cyr J.A. Hormonal control of blood viscosity. *Cureus*. 2024 Feb 29;16(2). DOI:10.7759/cureus.55237.
5. Mbah J. I, Bwititi P T, Gyawali P, et al. (July 10, 2024) Blood Viscosity Changes in Diabetes Mellitus: A 20-Year Bibliometric Review and Future Directions. *Cureus* 16(7): e64211. DOI:10.7759/cureus.64211.
6. Caimi G., Urso C., Bruculeri S., Lo Presti R., Carlisi M. Calculated whole blood viscosity in non-diabetic subjects with asymptomatic carotid atherosclerosis: How insulin resistance may affect blood viscosity. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2024;88(2):199-209. DOI:10.3233/CH-221422.
7. Gerds E., Sudano I., Brouwers S. Sex differences in arterial hypertension: A scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association of Preventive Cardiology, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, *European Heart Journal*. 2022; 43(46), 4777–4788. DOI:10.1093/eurheartj/ehac470.
8. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019; 64(6):12-24 (Russian). DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24.

ПРОИЗВОДНОЕ ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО
ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Э.А. Ахтямова^{*1,2}, А.В. Пахомова^{1,2}, О.В. Першина^{1,2}, И.А. Узянбаев^{1,2}, Л.А. Сандрикина^{1,2}

¹НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН,
г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com

Ключевые слова: гиперлипидемия, терапия, производное гексаазаизовюрцитана.

Введение. В последние десятилетия по всему миру наблюдается рост числа заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями, таких как гиперлипидемия, диабет и ожирение, что в значительной степени связано с ростом потребления высококалорийного фастфуда с низким содержанием клетчатки и снижением физической активности [1, 2]. Гиперлипидемия — распространенное хроническое нарушение обмена веществ, характеризующееся повышением уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, и снижением уровня липопротеинов высокой плотности. В настоящее время в США и Европе насчитывается более 3 миллионов взрослых людей, у которых диагностирована гиперлипидемия, и это число продолжает стремительно расти [3].

Эффективная коррекция гиперлипидемии может способствовать улучшению состояния пациентов с метаболическим синдромом (МС). Применение гиполипидемических средств, изменение образа жизни (диета, физическая активность) и лечение сопутствующих заболеваний играют ключевую роль в управлении этим синдромом. Поэтому существует необходимость поиска новых гиполипидемических препаратов с альтернативными механизмами действия и сниженными рисками побочных эффектов.

Цель. Оценить гиполипидемическое действие нового лекарственного средства производного гексаазаизовюрцитана (4-(1-бензил-5-метил-1,2,3-триазол-4-карбонил)-2,6,8,10,12-пентаацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитан)) на модели глутамат-индуцированной гиперлипидемии у крыс Wistar.

Материалы и методы. В эксперименте использовались крысы-самцы Wistar (возраст 12 месяцев). Для создания устойчивой модели гиперлипидемии использовали раствор глутамата натрия (ГН). ГН, соль глутаминовой кислоты, с одной стороны широко применяется в качестве пищевой добавки (Е621) [2, 4], с другой стороны активно используется для моделирования ожирения и метаболических нарушений у экспериментальных животных [5-7]. На протяжении 30 дней всем опытным группам (кроме интактных крыс) ежедневно вводили в желудок через зонд раствор ГН в дозе 120 мг/кг. Производное гексаазаизовюрцитана (синтезирован в ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск) вводили перорально в виде суспензии в 0,5 % метилцеллюлозе 1 раз в день в течение 10 дней, начиная с 20 суток от начала введения ГН. Взятие материала производилось на 30-й день от начала введения ГН. Для исследования структуры печени срезы ткани окрашивали гематоксилином и эозином. Биохимические исследования сыворотки крови на предмет содержания в ней холестерина (ХС), триацилглицеридов (ТГ), общего белка, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) проводили согласно общепринятым биохимическим методикам. Для определения экспрессии маркеров прогениторных клеток печени CD45, CD90, CD133, CD326 на моноклональных антителах печени использовался метод проточной цитометрии. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики в программе SPSS 12.0 (IBM). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0.05$.

Результаты. Проведенный сравнительный анализ биохимических параметров сыворотки крови крыс-самцов Wistar выявил статистически значимые изменения в показателях липидного обмена на фоне введения ГН. Так в группе патологического контроля зафиксировано достоверное повышение концентрации ТГ (в 1,8 раза, $p < 0,05$) и ХС (в 1,3 раза, $p < 0,05$) по сравнению с интактным контролем, что свидетельствует о развитии метаболических нарушений. Применение производного гексаазаизовюрцитана в дозе 10 мг/кг не влияло на показатели липидного профиля крови животных. Введение же исследуемого препарата в дозе 50 мг/кг оказало выраженный нормализующий эффект: наблюдалось снижение концентрации ТГ (в 1,9 раза, $p < 0,05$), ХС (в 1,2 раза) и активности АЛТ (в 1,3 раза) и АСТ (в 1,4 раза). Показатели белкового обмена оставались стабильными во всех исследуемых группах. Гистологическое исследование печени показало, что у крыс, получавших ГН в течение 30 дней, развивалась мелкокапельная жировая дистрофия печени и умеренные воспалительные процессы в паренхиме (рис. 1b). Установлено, что применение производного гексаазаизовюрцитана в дозе 10 мг/кг не приводило к восстановлению морфологических изменений в печени крыс, вызванных введением ГН (рис. 1c). На фоне применения препарата в дозе 50 мг/кг снижалась выраженность воспалительной инфильтрации печеночной ткани и уменьшалось количество гепатоцитов с дистрофическими изменениями (рис. 1d).

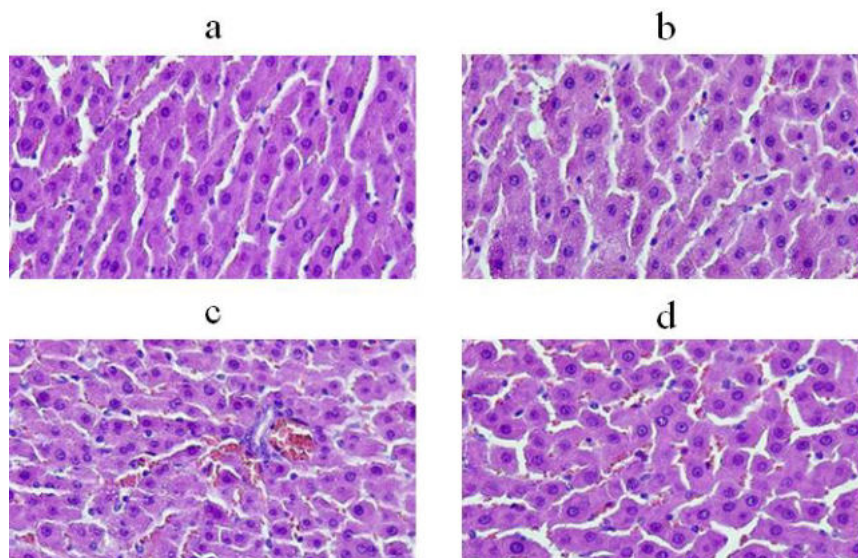


Рисунок 1 – Гистологическая картина печени intactных крыс-самцов Wistar (a), крыс-самцов патологического контроля (b), крыс-самцов, получающих производное гексаазаизовюрцитана в дозе 10 мг/кг (c) и в дозе 50 мг/кг (d), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 600$

Проведенное исследование популяций прогениторных клеток печени выявило значительные изменения в составе клеточных популяций печени под воздействием ГН и исследуемого препарата. Так в группе патологического контроля наблюдалось выраженное увеличение количества пан-гемопоэтических клеток, общей популяции эпителиальных клеток, бипотентных предшественников гепатоцитов и овальных клеток печени по сравнению с intactным контролем ($p < 0,05$). Статистически значимых изменений количества мезенхимальных стволовых клеток (МСК) не выявлено. Применение исследуемого препарата в дозе 10 мг/кг приводило к частичной нормализации изучаемых показателей. В частности, отмечалось снижение уровня пан-гемопоэтических клеток (в 1,6 раз, $p < 0,05$) и зрелых эпителиальных клеток (в 2,1 раз, $p < 0,05$) по сравнению с патологическим контролем. Одновременно наблюдалось увеличение количества МСК (в 1,3 раза, $p < 0,05$). При этом сохранялось повышенное содержание бипотентных предшественников гепатоцитов и овальных клеток. Более выраженные эффекты были зарегистрированы при использовании препарата в дозе 50 мг/кг. В этой группе достигнута практически полная нормализация показателей общей популяции эпителиальных клеток и овальных клеток печени, значения которых не отличались от контрольных. Снижалось по сравнению с патологическим контролем количество: пан-гемопоэтических клеток ($p < 0,05$), бипотентных предшественников гепатоцитов (в 1,8 раз, $p < 0,05$) и зрелых эпителиальных клеток (в 1,8 раз, $p < 0,05$).

Заключение. В проведенном исследовании продемонстрировано, что курсовое введение ГН вызывает комплекс метаболических и морфологических изменений, характерных для развития гиперлипидемии и сопутствующего поражения печени. У животных наблюдалось не только повышение уровня липидов в крови, но и структурная перестройка печеночной ткани, сопровождающаяся активацией клеточных популяций, участвующих в регенерации.

Применение нового препарата (производного гексаазаизовюрцитана) позволило существенно смягчить негативные последствия введения ГН. На фоне терапии отмечалось не только улучшение биохимических показателей, но и восстановление гистологической организации печени. Особый интерес представляет способность соединения регулировать процессы клеточного обновления, что проявлялось в изменении соотношения между различными типами прогениторных клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что новое лекарственное средство обладает многоплановым действием, затрагивающим как

метаболические процессы, так и механизмы тканевой регенерации. Это открывает перспективы для его дальнейшего изучения в качестве средства коррекции нарушений, связанных с дислипидемией и ее осложнениями.

Список литературы

1. Saklayen M.G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20(2):12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
2. Kahe K., Laferrère B., Castellanos F.X., Zhang Y., Mozaffarian D. Monosodium glutamate: A hidden risk factor for obesity? *Obes Rev.* 2025; 26(6):e13903. DOI: 10.1111/obr.13903.
3. Hill M.F., Bordonni B. Hyperlipidemia. *StatPearls* [Internet]. 2023.
4. Zangfirescu A., Cristea A.N., Nitulescu G.M., Velescu B.S., Gradinaru D. Chronic Monosodium Glutamate Administration Induced Hyperalgesia in Mice. *Nutrients.* 2017; 10(1):1. DOI: 10.3390/nu10010001.
5. Sahin B., Acikel Elmas M., Bingol Ozakpinar O., Arbak S. The Effects of Apocynin on Monosodium Glutamate Induced Liver Damage of Rats. *Heliyon.* 2023; 9(7):e17327. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17327.
6. Matyšková R., Maletínská L., Maixnerová J., Pirník Z., Kiss A., Železná B. Comparison of the obesity phenotypes related to monosodium glutamate effect on arcuate nucleus and/or the high fat diet feeding in C57BL/6 and NMRI mice. *Physiol Res.* 2008; 57(5):727-734. DOI: 10.33549/physiolres.931274.
7. Hernández-Bautista R.J., Alarcón-Aguilar F.J., Del C Escobar-Villanueva M., Almanza-Pérez J.C., Merino-Aguilar H., Fainstein M.K., López-Diazguerrero N.E. Biochemical alterations during the obese-aging process in female and male monosodium glutamate (MSG)-treated mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(7):11473-94. DOI: 10.3390/ijms150711473.

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕСТРОЙКИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ FGB -455 G> A (RS1800790)

А.Ю. Баранов, В.В. Шандыров, Н.А. Агасиева

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, Россия
e-mail: baranov.aleksei@mail.ru

Ключевые слова: тромбофилии, полиморфизм, ген FGB, гиперфибриногенемия, гемостаз

Введение. Генетический полиморфизм -455 G> A гена β -цепи фибриногена (FGB) часто ассоциирован с его повышенной транскрипционной активностью и гиперфибриногенемией, что способствует смещению гемостаза в сторону гиперкоагуляции [1-3]. Избыточная продукция фибриногена может изменять вязкость плазмы, ускорять образование фибринового сгустка и активировать тромбоциты, усиливая их агрегационные свойства [4, 5]. Выявление функциональных связей между показателями коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у носителей данного полиморфизма имеет важное значение для понимания механизмов тромбофилических состояний, их прогнозирования и профилактики.

Цель. Оценить особенности тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза и характер их взаимосвязей у пациентов с генетическим полиморфизмом FGB -455 G> A.

Материалы и методы. Было проанализировано 106 электронных медицинских карт пациентов, прошедших профилактическое обследование с целью оценки степени сердечно-сосудистого риска. Из них 37 мужчин в возрасте $39,2 \pm 2,2$ лет и 69 женщин в возрасте $41,7 \pm 1,4$ лет. Все пациенты не имели в анамнезе данных о тромбофобических состояниях. Пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена FGB -455 G> A (RS1800790) с использованием полимеразной цепной реакцией (ПЦР). С помощью

автоматического коагулометра оценивали показатели гемостаза: международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время (ПТВ), активированное частично тромбиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена. Тромбоцитарные показатели определяли с помощью автоматического гематологического анализатора: количество тромбоцитов (PLT), средний объём тромбоцитов (MPV), кривую распределения тромбоцитов, тромбокрит (PDW). С помощью агрегометра определяли агрегацию тромбоцитов с АДФ.

Обработка и анализ полученных данных проведена с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v. 23. Для оценки нормального распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова, межгрупповой анализ проведен с помощью метода Манна-Уитни и t-критерия. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. По результатам исследования у 51 пациента (48%) выявили носительство полиморфизма -455 G> A гена FGB: 36 женщин и 15 мужчин, средний возраст которых составил $41,7 \pm 1,2$ и $39,2 \pm 2,2$ лет соответственно. Гомозиготная форма аллелей установлена у двух пациентов – одного мужчины (46 лет) и одной женщины (38 лет), гетерозиготный вариант гена – у 49 пациентов: у 14 мужчин и 35 женщин со средним возрастом $45,5 \pm 4,4$ и $41,7 \pm 5,4$.

У мужчины с гомозиготным вариантом FGB -455 G> A отмечена гиперфибриногенемия, которая сопровождалась увеличением агрегации тромбоцитов с АДФ, при этом другие показатели гемостазиограммы соответствовали нормативным значениям. У женщины с гомозиготным вариантом этого гена концентрация фибриногена в крови также, как и другие исследованные показатели гемостаза были в пределах нормы. Пациенты с гетерозиготными аллелями распределены на группы по гендерным отличиям и уровню фибриногена сыворотки крови: с гиперфибриногенемией 5 мужчин и 15 женщин со средним возрастом $47,4 \pm 0,5$ и $43,0 \pm 2,2$ лет соответственно, с нормофибриногенемией 9 мужчин и 20 женщин со средним возрастом $41,6 \pm 1,5$ и $40,4 \pm 2,3$ лет соответственно. Мужчины, имеющие гетерозиготный вариант полиморфизма гена FGB и гиперфибриногенемию, были достоверно старше, чем мужчины с нормальным уровнем фибриногена ($p = 0,019$). Однако возраст у гетерозиготных женщин с гиперфибриногенемией и без нее был одинаковым ($p = 0,445$). При анализе других показателей гемостазиограммы в зависимости от уровня фибриногена достоверных отличий их средних величин между группами выявлено не было (таблица 1). Но при индивидуальном анализе данных установлено, что у двоих гетерозиготных мужчин с гиперфибриногенемией было увеличено МНО и у троих усилены агрегационные свойства тромбоцитов. У всех мужчин с нормальным уровнем фибриногена показатели гемостаза соответствовали норме. В группе гетерозиготных женщин с гиперфибриногенемией выявлено повышение агрегации тромбоцитов с АДФ в 7 случаях. У троих женщин с нормофибриногенемией было повышено МНО и у 8 активирована агрегация тромбоцитов.

Таблица 1. Показатели коагулограммы и тромбоцитарные характеристики у пациентов с полиморфизмом гена FGB -455 G> A (RS1800790)

Вариант аллелей	Уровень фибриногена	Пол	МНО	АЧТВ, с	Фибриноген г/л	Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	PLT, $\times 10^9/\text{л}$	MPV, fL	PDW, %	PCT, %
Гомозиготы A/A	Высокий	Муж., n=1	1,07	30,9	5,5	99,8	320	-	-	-
	Нормальный	Жен., n=1	1,06	32,4	3,15	89,8	231	-	-	-
Гетерозиготы G/A	Высокий	Жен., n=15	$1,10 \pm 0,08$	$29,1 \pm 8,0$	$4,3 \pm 0,4^*$	$83,9 \pm 15,0$	$315,9 \pm 127,8$	$9,4 \pm 1,1$	$10,0 \pm 2,4$	$0,28 \pm 0,11$
		Муж., n=5	$1,12 \pm 0,03$	$31,1 \pm 1,5$	$4,2 \pm 0,1^*$	$82,3 \pm 9,8$	$214,4 \pm 16,5$	$9,8 \pm 0,4$	$10,4 \pm 1,0$	$0,2 \pm 0,005$

	Нормальный	Жен., n=20	1,10±0,02	31,7±0,8	3,5±0,1	92,0±4,2	253,4±10,2	9,5±0,2	10,4±0,4	0,3±0,2
		Муж., n=9	1,10±0,02	31,0±1,0	3,3±0,1	69,7±6,7	225,1±13,0	-	-	-

Примечание: *отмечены значения достоверно отличающиеся от показателей группы с нормофибриногенемией(p<0,05)

Заключение. Наличие генетического полиморфизма гена FGB -455 G> A не всегда сопровождается увеличением концентрации фибриногена в периферической крови и активацией коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Гиперфибриногенемия у мужчин с гетерозиготным полиморфизм гена FGB -455 G> A выявлена в более старшем возрасте.

Список литературы

1. Wolberg A.S., Sang Y. Fibrinogen and Factor XIII in Venous Thrombosis and Thrombus Stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(8):931-941. DOI:10.1161/ATVBAHA.122.317164.
2. Klajmon A., Chmiel J., Ząbczyk M. Fibrinogen β chain and FXIII polymorphisms affect fibrin clot properties in acute pulmonary embolism. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022;52(4):e13718. DOI:10.1111/eci.13718.
3. Schwedler C., Heymann G., Bukreeva L., Hoppe B. Association of Genetic Polymorphisms of Fibrinogen, Factor XIII A-Subunit and α 2-Antiplasmin with Fibrinogen Levels in Pregnant Women. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1340. DOI:10.3390/life11121340.
4. Nikolaeva L.I., Stuchinskaya M.D., Dedova A.V. Association of polymorphic variants of hemostatic system genes (including FGB -455G>A) with clinical and laboratory phenotypes. *Vopr. Virusol.* 2023;68(5):445-453. DOI:10.36233/0507-4088-197.
5. Осиков М. В., Антонов В. Н., Зотов С. О., Чулков В. С. Роль полиморфизма генов F2, F5, FGB и PAI-1 в изменении гемостаза у больных с COVID-19-ассоциированным поражением легких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023;67(2):33-41. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.33-41.

H₂S – ОПОСРЕДОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ НА РЕГУЛЯЦИЮ СОСУДИСТОГО ТОНУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

Ю.Г. Бирулина*, О.В. Воронкова, В.В. Иванов, Е.Е. Буйко, Н.А. Чернышов
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия
e-mail: birulina.jg@ssmu.ru

Ключевые слова: сероводород, воспаление, ожирение, метаболический синдром.

Введение. Газотрансмиттеры представляют собой небольшие молекулы эндогенного газа, которые обладают способностью диффундировать в клетки для взаимодействия со своими мишенями и индуцировать ряд внутриклеточных реакций сигнальной трансдукции [1, 2]. Сероводород (H₂S), наряду с оксидом азота (NO) и оксидом углерода (CO), также принадлежит к семейству газомедиаторов [3]. Несмотря на то, что H₂S был ранее известен как токсичный газ, многочисленные экспериментальные исследования показывают, что он производится ферментативно во многих клетках организма млекопитающих и человека, а также опосредует ряд физиологических функций, как регуляция сосудистого тонуса, ангиогенез, нейротрансмиссия, продукция инсулина, апоптоз, воспалительная реакция и т.д. В то же время, в литературе имеются сведения о том, что при различных патологических состояниях, ассоциированных с нарушением обмена веществ, таких как сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром (МС), происходит нарушение продукции и снижение биодоступности H₂S [4]. Противоречивость данных об эффекторном потенциале H₂S при

МС, а также ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний, делает его перспективным объектом для исследований. Существующие на сегодняшний день сведения о влиянии H_2S на клеточный гомеостаз позволяют рассматривать его в качестве возможного претендента на роль протекторного биологического агента.

Цель. Изучить роль газомедиатора H_2S в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений при экспериментальном МС.

Материалы и методы. Для исследований было выполнено моделирование МС в эксперименте на крысах-самцах Wistar (25 самцов, возраст на начало исследования 6 недель). Протокол исследования был одобрен Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол №1 от 25.04.2022 г.). Крысы контрольной группы получали стандартный корм («Чара», Ассортимент-Агро, РФ). Крысы опытной группы в течение 12 недель находились на высокожировой и высокоуглеводной диете (ВЖВУД) с заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы. Животных выводили из эксперимента CO_2 -эвтаназией. Выполняли забор крови из сердца, которую затем центрифугировали (2000 g, 10 мин) для получения сыворотки. Извлекали грудной отдел аорты, висцеральную жировую ткань. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы (Glucose-TR, Chronolab, Испания), инсулина (Insulin Rat ELISA Kit, Thermo Fisher Scientific, США), лептина (Rat Leptin ELISA Kit, ELK Biotechnology, КНР). Рассчитывали индекс НОМА-IR. Концентрацию H_2S в сыворотке крови определяли по методике Li L. и соавт. [5], для чего аликвоты сыворотки смешивали с дистиллированной водой, ацетатом цинка (1% масс./об.), трихлоруксусной кислотой (10% масс./об.), N,N-диметил-п-фенилендиаминсульфат (20 мкМ) и $FeCl_3$ (30 мкМ) в 7,2 М HCl. Через 15 мин измеряли оптическую плотность при 670 нм с использованием микропланшетного ридера Tecan Infinite200 (Infinite 200 Pro M-plex, Tecan, Швейцария). Концентрацию H_2S в сыворотке крови рассчитывали по калибровочной кривой с использованием NaHS (1-250 мкМ) и выражали в мкМ. Для определения содержания и интенсивности продукции H_2S в жировой ткани крыс по методу Mok Y.Y.P. и соавт. [6] фрагменты ткани гомогенизировали в ледяном 100 мМ калий-фосфатном буфере (pH 7,4). К гомогенату добавляли L-цистеин (10 мМ), пиридоксаль-5'-фосфат (2 мМ), физиологический раствор и инкубировали в течение 30 мин (37°C). Затем вводили ацетат цинка (1% масс./об.) и добавляли раствор трихлоруксусной кислоты (10% масс./об.). Для определения базального (исходного) уровня H_2S в тканях трихлоруксусную кислоту вносили непосредственно перед добавлением L-цистеина. Затем добавляли N,N-диметил-п-фенилендиаминсульфат (20 мкМ) и $FeCl_3$ (30 мкМ) в 7,2 М HCl. После инкубации смеси в течение 10 мин (37°C) пробы центрифугировали при 10000 об/мин, отбирали супернатант и измеряли оптическую плотность (670 нм) с помощью микропланшетного ридера (Infinite 200 Pro M-plex, Tecan, Швейцария). Концентрацию H_2S рассчитывали по калибровочной кривой NaHS (1–250 мкМ), результаты выражали в нмоль образовавшегося H_2S /мг белка. Активность продукции H_2S выражали в нмоль H_2S /(мин*мг белка). Количественную детекцию белка фермента синтеза H_2S – цистатионин-гамма-лиазы (CSE) выполняли методом иммуноблоттинга, для чего фрагменты грудного отдела аорты с сохраненной ПВЖТ гомогенизировали в RIPA-буфере (ab156034, Abcam, США), содержащем коктейль из ингибиторов протеаз и фосфатаз (ab201119, Abcam, США). Концентрацию белка определяли в BCA-реакции (Sigma-Aldrich, США). Разделение белков проводили ПААГ-электрофорезом, после чего их переносили на нитроцеллюлозную мембрану. Для иммуноблоттинга использовали антитела к CSE (A5101, Abclonal, КНР) и GAPDH (ab181602, Abcam, США). Получение изображений ПААГ и мембран, окрашенных антителами, проводили при помощи системы гель-документирования G:BOX Chemi XT4 (Syngene, Великобритания). Статистическую обработку данных проводили в программе SPSS Statistics 23. Анализ различий между выборками выполняли при помощи t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В результате проведенного эксперимента нами установлено, что содержание животных опытной группы в течение 12 недель на ВЖВУД приводило к увеличению массы тела, удельной массы висцеральной жировой ткани, а также к повышению в крови концентрации глюкозы, инсулина, лептина, триацилглицеролов и холестерина. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR у крыс с МС был статистически значимо выше, чем у животных группы контроля. Установлено, что при питании крыс высококалорийным рационом концентрация H_2S в сыворотке крови, жировой ткани и продукция H_2S адипоцитами экспериментальных животных статистически значимо снижалась по сравнению с животными контрольной группы (табл.). В результате анализа установлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией H_2S , а также активностью его наработки в жировой ткани и удельной массой висцерального жира у крыс опытной группы.

Таблица. Концентрация H_2S в сыворотке крови и интенсивность его продукции в жировой ткани у крыс с метаболическим синдромом

Параметр	Группа	
	Контрольная (n = 13)	Опытная (n = 12)
H_2S в сыворотке крови, мкМ	19,5±4,6	15,2±1,9*
H_2S в жировой ткани, нмоль/мг белка	1,4±0,4	1,1±0,2*
Продукция H_2S в жировой ткани, пмоль/(мин*мг белка)	213,0±32,1	126,9±19,8*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

При анализе взаимосвязи между различными биохимическими показателями и содержанием H_2S в сыворотке крови и жировой ткани было установлено, что концентрация глюкозы, инсулина и лептина в крови отрицательно коррелировали с уровнем H_2S в сыворотке крови и в жировой ткани. Результаты иммуноблоттинга с использованием антител, специфичных к CSE, в образцах грудной аорты позволили выявить снижение относительного количества белка CSE в 1,5 раза в опытной группе крыс по сравнению с контрольной группой (рис. 1). При этом, низкая концентрация CSE положительно коррелировала с уменьшением сывороточной концентрации H_2S ($r = 0,68$, $p < 0,05$) и отрицательно – с высоким уровнем лептина ($r = -0,54$, $p < 0,05$).

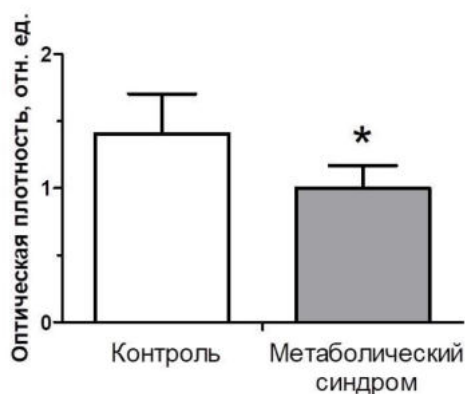


Рис. 1. Количественное содержание фермента CSE в ткани аорты крыс. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Полученные данные свидетельствуют о вовлечении системы эндогенного биосинтеза H_2S в патогенез метаболических нарушений, индуцированных ВЖВУД у экспериментальных животных. При этом снижение концентрации H_2S может рассматриваться как один из факторов системной воспалительной реакции, ассоциированной с ожирением и МС. Тем не менее, широкий спектр и неоднозначность направленности биологических эффектов газомедиатора H_2S создают предпосылки для дальнейшего изучения его роли в физиологических условиях и при развитии метаболических нарушений.

Заключение. Несмотря на всестороннее изучение влияния H₂S на регуляцию различных клеточных функций, сведения о его значимости в развитии и прогрессировании МС продолжают раскрываться и являются во многом противоречивыми. Приняв во внимание вовлеченность системы эндогенного биосинтеза H₂S в оперирование процессов регуляции гомеостаза, следует подчеркнуть актуальность дальнейшего изучения клеточных и молекулярных механизмов действия газомедиатора H₂S на клетки-мишени в норме и при метаболической патологии.

Список литературы.

1. Kolluru G.K., Shen X., Yuan S., Kevil C.G. Gasotransmitter Heterocellular Signaling. *Antioxid. Redox. Signal.* 2017;26(16):936–960. DOI:10.1089/ars.2016.6909.
2. Cirino G., Szabo C., Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol. Rev.* 2023;103(1):231–276. DOI: 10.1152/physrev.00028.2021.
3. Hendriks K.D., Maassen H., van Dijk P.R., Henning R.H., van Goor H., Hillebrands J.L. Gasotransmitters in health and disease: a mitochondria-centered view. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019;45:87–93. DOI: 10.1016/j.coph.2019.07.001.
4. Beltowski J., Wiórkowski K. Role of Hydrogen Sulfide and Polysulfides in the Regulation of Lipolysis in the Adipose Tissue: Possible Implications for the Pathogenesis of Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1346. DOI: 10.3390/ijms23031346.
5. Li L., Bhatia M., Zhu Y.Z., Zhu Y.C., Ramnath R.D., Wang Z.J., et al. Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse. *FASEB J.* 2005;19(9):1196–1198. DOI: 10.1096/fj.04-3583fje.
6. Mok Y.Y., Atan M.S., Yoke Ping C., Zhong Jing W., Bhatia M., Moochhala S., et al. Role of hydrogen sulphide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis. *Br. J. Pharmacol.* 2004;143(7):881–889. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706014.

РАЗВИТИЕ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.А. Блажко*, И.И. Шахматов, С.В. Лисина

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия
e-mail: Blazhko_1990@mail.ru

Ключевые слова: тромбофилия, физическая нагрузка

Введение. Любое воздействие на организм, если оно является сильным или продолжительным, может вызывать в нём дистрессорные реакции. Физическая тренировка, как стрессорное воздействие, является достаточно распространённым видом стрессора, особенно сейчас при популяризации марафонского движения. Высокоинтенсивная физическая нагрузка может приводить к серьёзным проблемам со стороны сердечно-сосудистой системы, вплоть до внезапной остановки сердца [1, 2], особенно у нетренированных людей. Система гемостаза также может отвечать на сверхсильные воздействия дистрессорными реакциями в виде смещения своего равновесия с сторону кровоточивости или тромбообразования. Состояние предрасположенности к появлению тромбозов, включающее не только наследственные факторы, но и приобретенные нарушения гемостаза (в определенный промежуток времени) обозначается как «тромбофилия» [3, 4].

Цель. Определение направленности нарушений в системе гемостаза при высокоинтенсивной физической тренировке разной продолжительности в эксперименте.

Материалы и методы. Материалом исследования были определены крысы линии Вистар в количестве 60 особей. Животные были разделены на контрольную группу (n=20)

и две экспериментальные (n=40). Содержание крыс и проведение экспериментов выполнялось согласно правилам GLP и Directive 2010/63/EU. Животные экспериментальных групп выполняли физические тренировки в виде навязанной ходьбы в колесе, 4 часа для первой экспериментальной группы, 8 часов – для второй. По завершении тренировки крысам проводилось исследование микроциркуляторного русла на приборе ЛАКК-02 (НПО «Лазма», Россия), методом лазерной доплеровской флоуметрии определялись колебания стенки сосудов в разном частотном диапазоне. Для определения признаков тромбофилии с помощью реагентов ООО «Технология стандарт» (Россия) в плазме богатой тромбоцитами определяли значения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (НПФ «Биола», Россия), в плазме, лишенной тромбоцитов определяли количество растворимых фибрин-мономерных комплексов, активность Антиромбина III, а также время спонтанного эуглобулинового фибринолиза («Минилаб», Россия). Показатели гемостаза и микроциркуляции, выраженные в медиане, экспериментальных групп сравнивали с таковыми контрольной группы. Для сравнения использовался U-критерий Манна-Уитни (ненормальное распределение), достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты. У животных после 4-х часов физической тренировки со стороны микроциркуляции отмечалось снижение амплитуды колебаний вазомоторных волн на 34 % ($p = 0,032$) относительно контрольных показателей, что может свидетельствовать об увеличении миогенной активности гладкомышечных клеток за счет активации симпатической системы. Также 4-часовая тренировка вызывала увеличение агрегационной функции тромбоцитов (повышение значений АДФ-индуцированной агрегации на 26 % ($p < 0,001$)), повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов на 45 % ($p = 0,003$), что говорит об активации как тромбоцитарного, так плазменного звеньев системы гемостаза. На фоне активации свёртывания крови происходила активация антикоагулянтного резерва плазмы крови за счет повышения активности Антитромбина III на 15 % ($p = 0,026$) по сравнению с контрольными животными. Показатель, характеризующий фибринолитическую систему (время спонтанного эуглобулинового фибринолиза), не отличался от контрольного ($p = 0,075$).

После 8-ми часов навязанного бега у экспериментальных животных нарастало ухудшение притока крови к зоне микроциркуляции, что проявлялось в дальнейшем снижении амплитуды колебаний вазомоторных волн на 60 % ($p < 0,001$), а также уменьшении амплитуды колебаний эндотелиальных волн на 46 % ($p < 0,001$), такое снижение может быть обусловлено спазмом сосудов, в связи с нарушением выработки в эндотелии оксида азота [5]. Также при исследовании микроциркуляторного русла у крыс после восьмичасового воздействия было отмечено повышение амплитуды дыхательных волн на 28 % ($p = 0,007$) по сравнению с контролем, что говорит о нарушении венозного оттока из зоны микроциркуляции и развитии застойных явлений [6]. 8-часовое воздействие со стороны свёртывания крови приводило к дальнейшему повышению агрегационной функции тромбоцитов (увеличение значений АДФ-индуцированной агрегации на 41 % ($p < 0,001$)). Концентрация растворимых фибрин-мономерных комплексов также продолжала увеличиваться и к завершению физической нагрузки была выше, чем контрольный показатель на 156 % ($p < 0,001$). Выявленная тромбофилия усугублялась снижением антикоагулянтного и фибринолитического потенциала крови крыс после 8-часовой нагрузки, так отмечалось снижение активности Антитромбина III на 23 % ($p < 0,001$) и удлинение времени спонтанного эуглобулинового фибринолиза на 39 % ($p < 0,001$) по сравнению с группой контрольных животных.

Заключение. Физическая нагрузка в течение 4 часов вызывает ишемию микроциркуляторного русла, активацию тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза на фоне активации антикоагулянтной функции, что может компенсировать выявленные сдвиги.

8-часовая физическая нагрузка приводит к усугублению ишемии, застойным явлениям, дальнейшей активации свёртывания крови на фоне снижения антикоагулянтного и фибринолитического потенциала плазмы. Такое смещение равновесия системы гемостаза в сторону повышения риска тромбообразования является проявлением срыва адаптации и формирования дистресса.

Список литературы.

1. Макаров Л.М. Спорт и внезапная смерть у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(1):40-46. DOI: 10.21508/10274065-2017-62-1-40-46.
2. Asif I.M., Harmon K.G. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Death: New Updates for Athletic Departments. *Sports Health*. 2017;9(3):268-279. DOI: 10.1177/1941738117694153.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва: Медицина; 2001. 296 с.
4. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Москва: издательство «Знание-М»; 2022. 146 с.
5. Mahe G., Abraham P., Durand S. Laser method can also be used for endothelial function assessment in clinical practice. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2013;20(5):512–513. DOI: 10.5551/jat.16485.
6. Крупаткин А.И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014;13(1):83–99. DOI: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СОСТОЯНИЕ
МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ю.А. Бондарчук*, И.И. Шахматов, И.Н. Манаева

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Барнаул, Россия

e-mail: bondarchuk2606@yandex.ru

Ключевые слова: ультразвуковое воздействие, система гемостаза, микроциркуляция, стресс.

Введение. Одним из физических факторов воздействия современной среды обитания на человека является ультразвук, способный вызвать изменения гемодинамики в микроциркуляторном русле и в системе гемостаза. Такие сдвиги могут рассматриваться как возможные предикторы развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. У животных, которые способны воспринимать ультразвуковые волны, этот фактор вызывает психоэмоциональный стресс. Так, излучатели с частотой 35, 38, 40 и 50 кГц раздражали и демобилизовали крыс [1]. Ранее нами показано, что на действие стрессорных факторов быстро реагируют гемостазиологические параметры, являющиеся чувствительным показателем адаптационного потенциала организма [2].

Цель. Изучить влияние 7-дневного воздействия ультразвуковых волн, распространяющихся в воздушной среде, на состояние микроциркуляторного русла и показатели системы гемостаза у крыс.

Материалы и методы. Работа выполнена на 28 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Группа экспериментальных животных подвергалась ультразвуковому воздействию с 7-дневной экспозицией на частоте 25 кГц. Излучатели устанавливали в вертикальной позиции на расстоянии 10 см с двух сторон от боковых стенок клетки, изготовленных из крупноячеистой проволоки. Уровень звукового давления составил 89,0 дБ, плотность потока мощности – $7,73 \pm 0,03$ Вт/см². Показатели микроциркуляторного русла экспериментальных крыс, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, сравнивались с таковыми у интактных животных. Головка оптического зонда

фиксирувалась в области основания хвоста животного. Длительность записи ЛДФ-граммы составляла 5 мин. Для оценки системы гемостаза использовался интегральный метод исследования - тромбоэластография на приборе «Rotem» («Pentapharm GmbH», Германия) с использованием реагента «Natem», в состав которого входит хлорид кальция [3]. Уровень кортизола и АКТГ в крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Immulite («DPS Cirrus Inc.», США) [4].

Результаты. Развитие стресс-реакции подтверждено в нашем эксперименте статистически значимым повышением в крови опытных животных концентрации АКТГ и кортизола. Так, концентрация АКТГ выросла на 227,5%, а кортизола – на 36,7%. Кроме того, ультразвуковое облучение вызывает у крыс изменения поведения, характерные для депрессивно-подобного состояния [5]. Значительная роль в регуляции кровотока в сосудах микроциркуляторного русла отводится активным, так называемым, тонус-формирующим факторам, реализующимся через мышечную составляющую сосудистой стенки. Об ослаблении модуляции кровотока со стороны активных факторов говорит снижение амплитуды этих звеньев регуляции в ответ на 7-дневную экспозицию ультразвука. Зафиксированное нами снижение амплитуды эндотелиальных волн также говорит в пользу уменьшения модуляции кровотока и падения притока крови в микроциркуляторное русло. Появляющиеся при этом признаки стаза вызывают шунтирование кровотока, нарушающее метаболизм тканей. Также немаловажным является вопрос и о роли пассивных факторов в модуляции кровотока - внешних факторов, находящихся вне зоны микроциркуляции, а именно: приходящих со стороны терминальных артерий пульсовых волн на входе в микроциркуляторное русло и дыхательных волн со стороны вен на выходе из него. У экспериментальных крыс в ответ на 7-дневное воздействие ультразвука наблюдалось статистически значимое снижение исследуемых активных и пассивных факторов модуляции кровотока по сравнению с интактными животными: показателя микроциркуляции, показателя флакса, амплитуды эндотелиальных и вазомоторных колебаний, амплитуды дыхательных и пульсовых волн. По данным тромбоэластографии наблюдалось удлинение времени коагуляции на начальном этапе свертывания до амплитуды плотности сгустка в 2 мм (СТ) на 37% и рост амплитуды плотности сгустка на 10-й минуте от начала его образования (A10) на 62%. Отсутствие статистически значимых изменений времени формирования сгустка (CFT) и значений угла альфа (ALP) говорит в пользу предположения, что данное ультразвуковое воздействие не вызвало нарушения процесса полимеризации фибрина либо дефицитного состояния тромбоцитов и/или фибриногена, что подтверждается также ростом амплитуды плотности сгустка на 10-й минуте от начала его образования (A10). Отсутствие достоверного изменения показателя максимальной твердости сгустка (MSF) указывает на стабильность количества тромбоцитов с сохранением их способности к агрегации. Зафиксированное нами уменьшение показателя времени максимального лизиса (ML) свидетельствует об угнетении фибринолитической активности.

Заключение. Таким, образом, у экспериментальных животных наблюдались признаки стресс-реакции на основании изменения микроциркуляторного русла, сопровождающиеся удлинением времени коагуляции на начальном этапе свертывания и угнетением фибринолитической активности.

Список литературы

1. Nweke F.U. Test to investigate the use of ultrasound as an alternative means of repelling and eradicating rodents. *Journal of Electrical and Electronics Engineering*. 2015.10:91-93, DOI: 10.9790/1676-10439193
2. Шахматов И.И., Момот А.П., Алексеева О.В., Блажко А.А., Бондарчук Ю.А., Вдовин В.М., Лисина С.В., Лычёва Н.А. Система гемостаза как универсальный механизм формирования ответной реакции организма на различные виды стрессорных воздействий. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2025;(1):34–43. DOI: 10.25555/THR.2025.1.1128

3. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. Гомель ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. 26 с.
4. Жебентяев А.И., Каткова Е.Н. Иммуноферментный метод анализа. *Вестник фармации*. 2013. №2 (60): 90–97.
5. Горлова А.В., Павлов Д.А., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П. Хроническое ультразвуковое воздействие вызывает ангедонию, снижение исследовательской активности и изменение уровня тревожности крыс. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2019. 69(6): 743–751. DOI: 10.1134/S0044467719060054.

**УСТОЙЧИВОСТЬ МИОКАРДА К ИШЕМИЧЕСКОМУ - РЕПЕРFUЗИОННОМУ
ПОВРЕЖДЕНИЮ СВЯЗАНА С СОСТАВОМ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ,
БИОХИМИЧЕСКИМИ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ ПРИ
МОДЕЛИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА**
Ю.Ю. Борщев ^{1,2*}, С.М. Минасян ¹, И.Ю. Буровенко ¹, А.Д. Гордеев ¹, О. В. Борщева¹,
М.М. Галагудза ^{1,3}

¹*Институт экспериментальной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург,
Россия*

²*Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н. Н.
Петрова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия*

³*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ)
им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-
Петербург, Россия
Borshchev_YuYu@almazovcentre.ru*

Ключевые слова: системный воспалительный ответ, ишемическое-реперфузионное повреждение миокарда, пробиотики.

Введение. Проблемы взаимного влияния сердечно-сосудистой системы, метаболизма суперорганизма, нейрогуморальной регуляции и кишечной микробиоты изучаются междисциплинарными научными командами на уровнях от системного до молекулярного [1]. В частности, для нашего научного коллектива, особый теоретический и прикладной интерес вызывают возможные механизмы модуляции морфофункциональным состоянием миокарда, его резистентностью к ишемическому-реперфузионному повреждению (ИРП), путем контролируемого воздействия на состав кишечной микробиоты [2,3].

Цель. Определить наиболее значимые корреляционные связи между основными представителями кишечной микробиоты и ряда параметров в крови у крыс, на модели синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), с размером инфаркта миокарда изолированного сердца (РЗН).

Материал и методы. Эксперименты были выполнены на самцах крыс стока Вистар массой 240-270г. Животные случайным образом распределялись в одну из пяти групп (n = 8 в каждой группе): 1) Крысы получали стандартный корм ad libitum, группа- контроль (КТР); 2) Крысам с моделированием ССВО после первичного висцерального ожирения и химически индуцированного колита, начиная со следующего дня, внутривентрикулярно вводили смесь антибиотиков в течение 3-х дней, и далее 1 мл физ.раствора в течение 5 дней- группа ССВО [4]; 3) крысам, прошедшим процедуры согласно предыдущему протоколу вместе с АМП и вместо 1 мл физраствора, в течение 8 дней, вводили 1 мл раствора смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12), в концентрации КОЕ 10*8 на одно животное- группа ЛБС. Уровень TNF-а, интерлейкинов-1,2,6,10 (IL-1,2,6,10), TGF- β оценивали иммуноферментным методом. Уровень липидов, глюкозы, лактата, мочевой кислоты, оценивали с помощью

автоматического биохимического анализатора. Для определения различий микробного состава в фекалиях крыс, в качестве данных для анализа использовались десятичные логарифмы полученных значений КОЕ/г для каждой из определяемых групп бактерий методом ПЦР-РВ. Значимыми считались различия при $p < 0,05$. По окончании опыта крысам на модернизированной установке по Лангендорфу после 30-ти минутной глобальной ишемии и 120-ти минутной перфузии изолированного сердца определяли размер зоны некроза (РЗН) путём окраски срезов сердца. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программного пакета STATISTICA 12.0.

Результаты. Установлена статистически значимая корреляционная связь между значениями РЗН и показателями для общего бактериального числа (-), причём, обратную с представителем симбиотических: лакто-, бифидобактерий, бактероидов, *F.praunizii*, *A.muciniphila*; и прямую с условно-патогенными представителями семейства *Enterobacteriaceae*: *E.coli*, *Klebsiella pneumonia* и энтеробактерии. Для показателей концентрации цитокинов, статистически значимая прямая корреляционная связь (СЗПКС): ИЛ-1b, ИЛ-6, TGF-b, INFg; обратная для ИЛ-2. Также СЗПКС с РЗН, определена для значений концентрации в сыворотке крови холестерина, триглицеридов, лактата, мочевого кислоты и желчных кислот. Для гематологических показателей СЗПКС с РЗН выявлена для числа лейкоцитов, в особенности для гранулоцитов, и тромбоцитов, в особенности для количества крупных тромбоцитарных пластинок (P-LCC).

Заключение. Уменьшение толерантности миокарда к ИРП в результате моделирования ССВО сопряжено с снижением общего бактериального представительства кишечной микробиоты, в особенности симбиотической её части, и ростом популяций условно-патогенных микроорганизмов. Пробиотическую коррекцию изменений состава кишечной микробиоты, в т. ч. антибиотик и диет-индуцированных, можно рассматривать, как противовоспалительную терапию и перспективный способ повышения морфофункционального потенциала миокарда в критических состояниях, при трансляции результатов исследования в лечебно-профилактическую стратегию здоровьесбережения. Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00139), <https://rscf.ru/project/23-15-00139>

Список литературы.

1. Russo MA, Puccetti M, Costantini C, Giovagnoli S, Ricci M, Garaci E, Romani L. Human and gut microbiota synergy in a metabolically active superorganism: a cardiovascular perspective. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1411306. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1411306.
2. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю., Ермоленко Е.И., Суворов А.Н., Галагудза М.М. Влияние пробиотического штамма *e. Faecium* L3 на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии в модели антибиотик-индуцированного дисбиоза кишечника. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(11):1323-1332. [Borshcev Yu.Yu., Minasian S.M., Burovenko I.Yu., Ermolenko E.I., Suvorov A.N., Galagudza M.M. Influence of probiotic strain *e. Faecium* L3 on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the model of antibiotic-induced intestinal dysbiosis. 2016;102(11):1323-1332. (In Russ)] – EDN XYGYKH.
3. Borshchev Y.Y., Burovenko I.Y., Karaseva A.B., Minasian S.M., Protsak E.S., Borshchev V.Y., Semenova N.Y., Borshcheva O.V., Suvorov A.N., Galagudza M.M. Probiotic Therapy with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Results in Infarct Size Limitation in Rats with Obesity and Chemically Induced Colitis. *Microorganisms*. 2022; 10(11): 2293. DOI 10.3390/microorganisms10112293
4. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б., Минасян С.М., Борщев В.Ю., Семёнова Н.Ю., Борщева О.В., Половинкин В.В., Родионов Г.Г., Суворов А.Н., Галагудза М.М. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого кишечника у крыс. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(1): 87-98. [Borshchev Y.Y., Burovenko I.Y., Karaseva A.B.,

Minasyan S.M., Borschev V.Y., Semenova N.Y., Borshcheva O.V., Polovinkin V.V., Rodionov G.G., Suvorov A.N., Galagudza M.M. Modeling of systemic inflammatory response syndrome by chemical induction of colon injury in rats. *Medical Immunology*. 2020; 22(1): 87-98.]. DOI: 10.15789/1563-0625-mos-1839.

ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА НА РЕНИНОВЫЙ ОТВЕТ НА СТРЕСС

М.Б. Бреслав, Л.Н. Смелышева

Курганский государственный университет, г. Курган, Россия

e-mail: breslav_maxim@mail.ru

Ключевые слова: вегетативный тонус, ренин, стресс, вариабельность сердечного ритма, симпатотония

Введение. Вегетативная нервная система (ВНС) играет ключевую роль в регуляции адаптационных реакций организма на стрессовые воздействия. Рениновая система, включая секрецию ренина, является важным элементом нейроэндокринной адаптации, однако влияние исходного вегетативного тонуса на рениновый ответ остается недостаточно изученным.

Цель. Исследовать особенности ренинового ответа на стресс в зависимости от исходного вегетативного тонуса (ваготония, нормотония, симпатотония) с использованием спектрального анализа вариабельности сердечного ритма.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Курганского государственного университета. В исследовании приняли участие 49 студентов (возраст 18-23 года). На основании анализа вариабельности сердечного ритма, зарегистрированного в состоянии покоя с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард» (Россия), все испытуемые были разделены на три группы в соответствии с исходным вегетативным тонусом: ваготоники (n=15), нормотоники (n=17) и симпатотоники (n=17). Для оценки ренинового ответа использовались классические методы спектрального анализа ВСР, а также определялись уровни ренина в плазме крови и слюне в состоянии покоя и при стрессовом воздействии. Данный подход позволяет оценить влияние автономного баланса на системный и локальный рениновый ответ.

Результаты. У ваготоников выявлена парадоксальная реакция: при стрессе отмечается снижение рениновой активности в плазме, тогда как концентрация ренина в слюне часто возрастает. Высокий парасимпатический тонус подавляет системный рениновый ответ, создавая эффект «вагусного барьера». У симпатотоников наблюдается классическая картина: базальный уровень ренина в плазме часто ниже, но при стрессе отмечается значительный рост, отражающий подготовленность организма к реакции «бей или беги». Рениновый ответ в слюне у этой группы возрастает умеренно. Нормотоники демонстрируют сбалансированную и адаптивную реакцию с умеренным изменением рениновой активности как в плазме, так и в слюне. Сравнительный анализ динамики показателей при стрессе относительно покоя показал (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей при стрессе в группах с разным вегетативным тонусом

Показатель	Группа В (Ваготоник и)	Группа Н (Нормотоники)	Группа С (Симпатотоник и)	Интерпретация
Индекс напряжения	Низкий, мало меняется	Умеренный, растет	Высокий, значительно растет	Подтверждает исходный вегетативный статус.
Ренин плазма (стресс/фон)	~0.7 (снижение)	~1.2 (умеренный рост)	>1.5 (сильный рост)	Ключевое различие: ВНС кардинально меняет направление системного ренинового ответа.

Ренин слюна (стресс/фон)	~1.5 (рост)	~1.1 (незнач. рост)	~1.1 (незнач. рост)	Парадоксальный рост у ваготоников, вероятно, из-за локальных механизмов.
Объем слюны (стресс/фон)	~1.2 (рост)	~0.8 (снижение)	~0.9 (слабое снижение)	У ваготоников стресс не подавляет саливацию, в отличие от других групп.

В общей выборке (n=123) также были получены статистически значимые изменения (табл.2).

Таблица 2. Динамика показателей в слюне при эмоциональном напряжении ($M \pm m$, n=123)

Показатель	Фон	Стресс
Ренин, пг/мл	3,09 $\pm$ 0,01	3,50 $\pm$ 0,01*
Объем слюны, мл	6,05 $\pm$ 0,32	5,21 $\pm$ 0,18*
Дебит-час ренина, пг/мл за 10 мин	19,56 $\pm$ 0,01	18,55 $\pm$ 0,01

Примечание: * - $p < 0,05$, достоверность различий относительно фона

При этом активировался и процесс рекреции (табл. 3).

Таблица 3. Динамика коэффициента рекреции для ренина в условиях эмоционального напряжения ($M \pm m$, n=123)

Показатель	Фон	Стресс
Ренин	0,84 $\pm$ 0,01	1,03 $\pm$ 0,01

Таким образом, для исследуемых веществ в условиях эмоционального напряжения происходило увеличение как процесса рекреции как и его интенсивности.

Вывод. Исходный вегетативный тонус определяет направленность и интенсивность ренинового ответа на стресс: ваготония связана с подавлением системного ответа и десинхронизацией с локальным, симпатотония — с усиленной реактивностью, нормотония обеспечивает адаптивную, дозированную реакцию. Наблюдаемая диссоциация между системной и локальной секрецией ренина особенно выражена у ваготоников и указывает на независимость механизмов регуляции. Для корректной интерпретации данных по ренину и функциональному статусу ренин-ангиотензивной системы необходима оценка автономного статуса. Результаты подчеркивают важность учета вегетативных конституциональных особенностей при анализе нейроэндокринных реакций на стресс.

Список литературы

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2001. (3): С.108-127.
2. Шляхто Е.В., Ларина В.Н., Конради А.О. Вариабельность сердечного ритма: механизмы и клинические аспекты. *Кардиология*. 2019; 9(12): 90-99.
3. Судаков К.В. Функциональные системы организма и стресс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007. 107(2): 4-11.
4. Дворецкий Д.П., Замотаев И.П. Локальные ренин-ангиотензиновые системы: физиологическая роль и клиническое значение. *Клиническая медицина*. 2015; 9: 18-25.
5. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Учение о здоровье и проблемы адаптации. *Вестник восстановительной медицины*. 2010. (4): 1-7.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КЛЕТОК: ЕСТЬ ЛИ ПОТЕНЦИАЛ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ?

О.Е. Ваизова*, В.В. Кочубей, Б.О. Маслюк

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

e-mail: vaizova.oe@ssmu.ru

Ключевые слова: интегрины, ингибиторы, β -субъединицы, фиброз.

Введение. Интегрины представляют собой гетеродимерные трансмембранные рецепторы, которые посредством взаимодействия с элементами внеклеточного матрикса участвуют в трансдукции как внутри-, так и внеклеточного сигнала. Молекула интегрин состоит из α - и β -субъединиц. 18 α - и 8 β субъединиц образуют 24 функционально различных гетеродимерных трансмембранных рецептора, имеющих свои особенности локализации и спектр лигандов, взаимодействие с которыми обуславливает участие данных интегринов в различных физиологических и патологических процессах, включая воспалительные реакции, ангиогенез, миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток [1]. И α -, и β -субъединицы представлены внеклеточным, трансмембранным и внутриклеточным сегментами. Во внеклеточном домене находится активный центр молекулы, и, в случае некоторых субъединиц, прилегающие к нему центры, каждый из которых содержит ионы Ca^{2+} , Mg^{2+} или Mn^{2+} [2]. Гетеродимерные комплексы интегринов изменяют свое сродство к лигандам в зависимости от пространственного расположения участков внеклеточного домена относительно друг друга. Изогнуто-замкнутая конформация неспособна взаимодействовать с лигандом, в то время как вытянутая открытая конформация обладает максимальным сродством к лиганду [3]. Считается, что β -субъединицы более подвижны и функционально активны, что объясняет их участие в формировании активных конформаций молекул интегринов [1]. Наличие 8 подтипов β -субъединиц, которые отличаются по возможности взаимодействия с α -субъединицами, локализации и активности, объясняет необходимость оценки их структурных особенностей и возможности разработки селективно действующих лекарственных средств. Интегрины, представленные разными подтипами β -субъединиц, в большом количестве экспрессируются на мембране клеток в фиброзных очагах, участвуя в патогенезе формирования фиброза, в том числе, посредством активации трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), важного профибротического медиатора [4,5]. Таким образом, интегрины могут быть рассмотрены не только как потенциальные биомаркеры фиброз-ассоциированных заболеваний, но и в качестве привлекательной терапевтической мишени для реализации антифибротического действия.

Цель. Определить имеют ли низкомолекулярные производные нафтохинона потенциал для фармакологической разработки в качестве соединений, обладающих антифибротической активностью.

Материалы и методы: Трехмерные модели интегринов получены из базы данных RCSB ProteinDataBank: $\alpha 5\beta 1$ (PDBIDcode: 3VI4), $\alpha X\beta 2$ (PDBIDcode: 3K6S), $\alpha v\beta 3$ (PDBIDcode: 1JV2), $\alpha v\beta 6$ (PDBIDcode: 4UM8), $\alpha E\beta 7$ (PDBIDcode: 8ZJF), $\alpha v\beta 8$ (PDBIDcode: 6UJA). 3Д формулы трех низкомолекулярных производных нафтохинона, синтезированных в научно-образовательном центре им. Н.М. Кижнера НИ ТПУ (проф. А.И. Хлебников), условно обозначенные NQo, NQSm и NQSp, были получены с помощью онлайн сервиса SMILES to 2D or 3D SDF/MolConverter. Структура молекулы PLN-74809 (вещество с установленным аффинитетом к рецептору) взята из открытых источников. Моделирование связи β -субъединиц с молекулами производилось в приложении MOE (Molecular Operating Environment). Для начального позиционирования лиганда в активном центре мишени применяли метод размещения Triangle Matcher. Аппроксимация результатов докинга

проводилась в ходе 20-30 повторений. Предикторный анализ фармакокинетики соединений проведен в ADMETLab 3.0.

Результаты. Сравнение показало, что структура β -субъединиц имеет различия в строении активных центров MIDAS (основной) и ADMIDAS (дополнительный). Данные представлены в таблице 1. Это подчеркивает потенциальную возможность селективного воздействия низкомолекулярных соединений на отдельные β -субъединицы.

Таблица 1. Структурные особенности β -субъединиц интегринов

Субъединица	Структурная характеристика
$\beta 1$	Mg^{2+} в MIDAS ассоциирован с Ser132, Ser134 и Glu229
$\beta 2$	Ca^{2+} в MIDAS ассоциирован с Ser116, Asp119, Asp120 и Glu325
$\beta 3$	Ca^{2+} в MIDAS ассоциирован с Ser123, Asp126, Asp127 и Met335
$\beta 4$	Является самой тяжёлой субъединицей, поскольку её цитоплазматический сегмент представлен последовательностью из 1000 аминокислотных остатков
$\beta 6$	Mg^{2+} в MIDAS ассоциирован с Asp140, Ser142, Glu240 и Asp271
$\beta 7$	Имеет 2 NPxY мотива в цитоплазматическом сегменте для связывания с талином; Mg^{2+} в MIDAS ассоциирован с Ser160, $2Ca^{2+}$ в ADMIDAS и SyMBS ассоциированы с Pro257, Asp197, Asp255 и Glu372, Asp166, Ser162
$\beta 8$	Не взаимодействует с талином; не имеет Ca^{2+} -ассоциированного ADMIDAS; Mg^{2+} в MIDAS ассоциирован с Ser116, Ser114, Asp219 и Glu212, Ca^{2+} в SyMBS ассоциирован с Asp151, Asn207, Asp29, Pro211 и Glu212

Проведенный «жесткий» докинг (статичная мишень - гибкий лиганд) продемонстрировал сопоставимые энергии связывания производных нафтохинона и разработанного ингибитора интегринов PLN-74809 (табл. 2).

Таблица 2. Энергия связывания (ккал/моль) молекул нафтохинонов с различными β -субъединицами в сравнении с PLN-74809

Субъединица	NQo	NQSm	NQSp	PLN-74809
$\beta 1$	-6,923	-7,217	-7,314	-9,678
$\beta 2$	-6,699	-7,097	-6,892	-8,446
$\beta 3$	-7,075	-6,879	-6,570	-8,561
$\beta 6$	-6,386	-6,773	-6,730	-9,122
$\beta 7$	-6,801	-7,556	-7,339	-9,022
$\beta 8$	-6,369	-6,773	-6,309	-9,174

Соединения NQSm и NQSp связывают с тем же сайтом связывания в пределах β -субъединиц что и PLN-74809, выявлены совпадения по аминокислотам, вовлеченным в связывание: Leu419, Lys269. Сайт связывания не совпадает с активным центром β -субъединиц. С фармакокинетической точки зрения, все изученные нами соединений показали приемлемые характеристики. Наиболее перспективными представляются соединения NQSm и NQSp, обладающие оптимальной растворимостью в воде и полярной поверхностью молекул. Эти соединения соответствуют правилам лекарственного подобия Pfizer и имеют наибольшую подвижность среди других конкурентных модификаций нафтохинонов.

Заключение. Таким образом, изученные соединения проявляют способность связываться с β -субъединицами интегринов в том же сайте связывания, что и разработанный ингибитор интегринов PLN-74809, вовлекая во взаимодействие те же аминокислоты. Тем не менее, по силе связывания производные нафтохинона уступают соединению PLN-74809. Целесообразна дальнейшая химическая модификация структуры производных нафтохинона с точки зрения повышения энергии связи и поиска более селективного ингибитора.

Список литературы:

1. PangX., HeX., QiuZ., ZhangH., XieR., LiuZ. et al. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):1. DOI: 10.1038/s41392-022-01259-6;
2. Campbell I.D., Humphries M.J. Integrin structure, activation, and interactions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(3):a004994. DOI: 10.1101/cshperspect.a004994;
3. Lin F.Y., Li J., Xie Y., Zhu J., Huong Nguyen T.T., Zhang Y., Zhu J., Springer T.A. A general chemical principle for creating closure-stabilizing integrin inhibitors. *Cell.* 2022;185(19):3533-3550.e27. DOI: 10.1016/j.cell.2022.08.008;
4. Slack R.J., Macdonald S.J.F., Roper J.A., Jenkins R.G., Hatley R.J.D. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):60-78. DOI: 10.1038/s41573-021-00284-4;
5. Ludwig B.S., Kessler H., Kossatz S., Reuning U. RGD-Binding Integrins Revisited: How Recently Discovered Functions and Novel Synthetic Ligands (Re-)Shape an Ever-Evolving Field. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1711. DOI: 10.3390/cancers13071711.

АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ У МУЖЧИН В СИСТЕМЕ МВД РОССИИ

Р.А. Вайрадян ^{1*}, Ю.Ю. Кузьмич ²

¹ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия

² ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия

e-mail: hh140220@mail.ru

Ключевые слова: артериальная гипертензия, адаптация, стресс, компенсаторные механизмы.

Введение. Стресс является естественной реакцией организма на воздействие внешних и внутренних факторов, однако его длительное влияние на организм человека может привести к развитию различных патологических процессов. По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания ежегодно приводят к высокой смертности среди населения. Изучение влияния высокой эмоциональной нагрузки на сердечно-сосудистую систему необходимо для профилактики развития заболеваний системы кровообращения и сохранения здоровья.

Цель. Выявление особенностей адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы у мужчин-сотрудников МВД РФ, находящихся под длительным стрессовым воздействием.

Материалы и методы. В обследовании участвовали 28 мужчин в возрасте до 50 лет, средний возраст которых составил 35±8,3 года. Все испытуемые являлись сотрудниками отдела полиции №6 УМВД России по г. Тюмени. В процессе исследования проводилось анкетирование, измерялись антропометрические показатели — рост и масса тела, определялись значения артериального давления и частоты сердечных сокращений. Интерпретация ИФИ проводилась следующим образом: значения до 2,59 балла соответствовали удовлетворительной адаптации; показатели в диапазоне 2,60–3,09 балла указывали на напряжение адаптационных механизмов; уровень 3,10–3,49 балла расценивался как неудовлетворительная адаптация; 3,50 балла и выше — как срыв адаптации. Для статистической обработки использовалась программа Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Результаты представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Для проверки достоверности различий применялся критерий Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Оценка индекса массы тела (ИМТ) проводилась на основе антропометрических измерений — роста и веса. Среди обследованных мужчин 57% имели ожирение I степени (ИМТ>30,8), тогда как 43% испытуемых продемонстрировали нормальные показатели массы тела (ИМТ<25). При анализе гемодинамических параметров

установлено, что показатели систолического артериального давления у обеих групп находились в пределах нормы. Однако диастолическое давление оказалось выше у мужчин с ожирением. Так, у участников без ожирения оно составило — $Me=81$ мм рт.ст. (C25–C75=69,7–88,2 мм рт.ст.; $p=0,03$), тогда как в группе с ожирением — $Me=90$ мм рт.ст. (C25–C75=85–100 мм рт.ст.; $p=0,03$). Частота сердечных сокращений в обеих группах оставалась в пределах физиологической нормы. Также рассчитывался вегетативный индекс Кердо, отражающий соотношение симпатического и парасимпатического тонуса. Высокие значения индекса указывают на доминирование парасимпатического влияния. Различия между группами оказались статистически незначимыми. Функциональное состояние сердца оценивалось через ударный объем сердца (УОС) и индекс Робинсона. УОС был выше у мужчин с нормальным весом: $Me=49,8$ (Q25–Q75=40–59,8; $p=0,09$), тогда как у лиц с ожирением — $Me=43,3$ (Q25–Q75=36,1–48; $p=0,09$). В то же время индекс Робинсона оказался выше у мужчин с ожирением: $Me=105$ (Q25–Q75=90–119; $p=0,09$) по сравнению с группой без ожирения: $Me=101$ (Q25–Q75=90–109; $p=0,09$). Минутный объем кровообращения (МОК) показал общее снижение у всех участников, однако в группе с ожирением оно выражалось сильнее: $Me=2,8$ л/мин (C25–C75=2,2–3,3; $p=0,0005$) против $Me=5,27$ л/мин (C25–C75=5,06–5,35; $p=0,0005$) у мужчин с нормальным ИМТ. Длительное уменьшение МОК свидетельствует о нарушении работы сердечно-сосудистой системы и может указывать на прогрессирующую сердечную недостаточность. Сердечный индекс также оказался пониженным у обеих групп, при этом у мужчин с ожирением снижение было более выраженным: $Me=1,5$ (C25–C75=1,4–1,8; $p=0,01$) по сравнению с $Me=2,1$ (C25–C75=1,78–2,57; $p=0,01$) у лиц с нормальной массой тела. Индекс функциональных изменений (ИФИ) в обеих группах отражал срыв адаптации. У мужчин без ожирения он составил $Me=3,8$ (C25–C75=3,5–4,3; $p=0,0008$), а у обследованных с ожирением — $Me=4,2$ (C25–C75=3,9–4,3; $p=0,0008$). Повышенные значения ИФИ подтверждают наличие выраженных нарушений адаптации сердечной деятельности к стрессовым воздействиям. Вместе с тем, у обследованных отмечалась активация компенсаторных механизмов — учащение сердечного ритма и перераспределение кровотока в пользу жизненно важных органов (головного мозга и миокарда).

Заключение. Исследование было ориентировано на выявление адаптационных реакций сотрудников МВД под воздействием профессиональных нагрузок и стрессовых факторов. У сотрудников МВД России в Тюмени зафиксирован срыв адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы, независимый от наличия ожирения. У восьми из двадцати восьми обследованных мужчин диагностирована артериальная гипертензия, которая рассматривалась как проявление дисбаланса адаптационных реакций. Наиболее значимым фактором риска выступало ожирение I степени, однако, с помощью анкетирования, были выявлены и другие факторы, среди которых: употребление табакосодержащей и алкогольсодержащей продукции, ненормированный рабочий график с преобладанием суточных дежурств, нерациональное питание, употребление энергетических напитков. Определение механизмов развития данных нарушений позволяет прогнозировать и предупреждать заболевания, связанные с профессиональной нагрузкой. Для снижения риска ранней утраты трудоспособности рекомендуется проведение регулярных инструментальных исследований, включая ЭКГ и ультразвуковое исследование сердца и сосудов.

Список литературы:

1. Эбзеева Е. Ю. Стресс и стресс-индуцированные расстройства [Электронный ресурс] / Е. Ю. Эбзеева, О. А. Полякова. *Медицинский совет*. 2022; (2): 127-133.
2. Балашов А.В., Струганов С.М., Ченчиковский А.Д., Малыхин А.В. Влияние методов физического воспитания на адаптацию организма сотрудников силовых ведомств к экстремальным ситуациям профессиональной деятельности. *Ученые записки университета Лесгафта*. 2021. №4 (194).

3. Джебраилова Д., Коробейникова И.И., Каратыгина Н.А., Бирюкова Е.В., Венерина, Я.А. Динамика спектральных характеристик ЭЭГ у лиц с разной личностной тревожностью при когнитивной деятельности. *Физиология человека*. 2021; 47(1): 20—30.
4. Васенина Е. Е., Ганькина О. А. Хронический стресс и астения [Электронный ресурс] *Лечебное дело*. 2023. (1): С. 29-38.
5. Калмыков З.Ю. К вопросу необходимости совершенствования преподавания боевых приемов борьбы на занятиях по физической подготовке в образовательных организациях МВД России. *Пробелы в российском законодательстве*. 2023; 16(5): 71-75.
6. Шогенов А.Г. Эффективность управления профессиональными рисками у сотрудников органов внутренних дел. *Мед. труда и пром. экол.* 2018. №2.

СИМПТОМОКОМПЛЕКС ПОСТЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ю.А. Валько^{1,2*}, Н.С. Татаурщикова²

¹ ООО «Медицина АльфаСтрахование», г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия

e-mail: valko_yulya@mail.ru

Ключевые слова: лазерное воздействие, стресс, осложнения дерматологических процедур, атопический дерматит, иммунологические механизмы

Введение: Процедура лазерной обработки кожи является одним из наиболее распространенных методов в дерматологии и эстетической медицине для лечения хроно- и фотостарения. За последние 20 лет использование лазеров в дерматологии стало более специфичным и часто незаменимым. Восстановительный процесс после стрессового воздействия на кожу сопровождается сложными этапами заживления, особенно у пациентов с фоновыми атопическими характеристиками [1,2]. Атопический дерматит – хроническое, рецидивирующее и многофакторное заболевание кожи и слизистых оболочек, обусловленное взаимодействием факторов, связанных, главным образом, с дефицитом кожного барьера, нарушенным гомеостазом иммунного ответа, неврологическими аспектами и особенностями реагирования на факторы окружающей среды, которое формируются у генетически предрасположенных лиц. У данной группы пациентов процент постпроцедурных осложнений по-прежнему высокий и имеет тенденцию к прогрессу. Эти осложнения могут выражаться в сохранении длительной эритемы, гипер- и гипопигментации, образовании рубцовых деформаций, длительных воспалительных реакциях и инфекциях. При возрастающей тенденции к применению лазерных процедур представляют значительную актуальность вопросы изучения механизмов возникновения осложнений для минимизации эффектов стресса [3].

Цель. Уточнение иммунологических механизмов возникновения тканевой гиперчувствительности по результатам лазерного воздействия на кожу у пациентов с атопическим дерматитом.

Материалы и методы. для изучения иммунного ответа, связанного с лазерными методами, использовалась строгая методология исследования: проведён тщательный обзор литературы с использованием авторитетных поисковых систем, таких как Google Scholar, MDPI и PubMed, для сбора релевантных статей по изучаемой теме за последние 5 лет. Проведен ретроспективный анализ литературы и анализ историй болезни 50 пациентов, которым была выполнена лазерная шлифовка кожи на участках лица с помощью CO₂-лазера UltraPulse одним оператором. Применяемая технология к проведению процедуры включала в себя CO₂ лазер. Особенностью применения CO₂ лазера является взаимодействие

с влагой: водный компонент ткани, достигающий температуру нагрева до 100 °С под действием падающей энергии CO₂ лазера, немедленно превращается в водяной пар и газифицируется. При этом объем расширяется, и в результате кожа (или другая мишень) с ее соединительной тканью, клетками, клеточными мембранами и внутриклеточными органеллами удаляется путем фрагментации, испарения и абляции.

Результаты: известно, что клинические проявления атопического дерматита переменны и возможны на различных участках тела, однако гиперреактивность, повышенная трансэпидермальная потеря воды, высокая агрессия бактериальной микробиоты, охватывает кожный покров всецело. Сохранение субклинического воспаления кожи, несомненно, приводит к неадекватному ответу на самый простой адекватный раздражитель. При использовании углекислотного лазера на биологической ткани *in vivo* вся падающая энергия поглощается в тканевой воде на определенной глубине, что делает CO₂-лазер относительно «безопасной» системой, поскольку вода в ткани демпфирует луч и предотвращает более глубокое повреждение [4]. Лазерное воздействие на кожу стимулирует выработку коллагена, уменьшает проявления пигментации, сглаживает рубцовые деформации и восстанавливает фолликулярный рисунок кожи. Таким образом, при применении на коже с неповрежденным кожным барьером и достаточной эпидермальной и дермальной гидратацией лазер обладает высокой эффективностью при минимальном риске возможных побочных эффектов (рисунок 1).

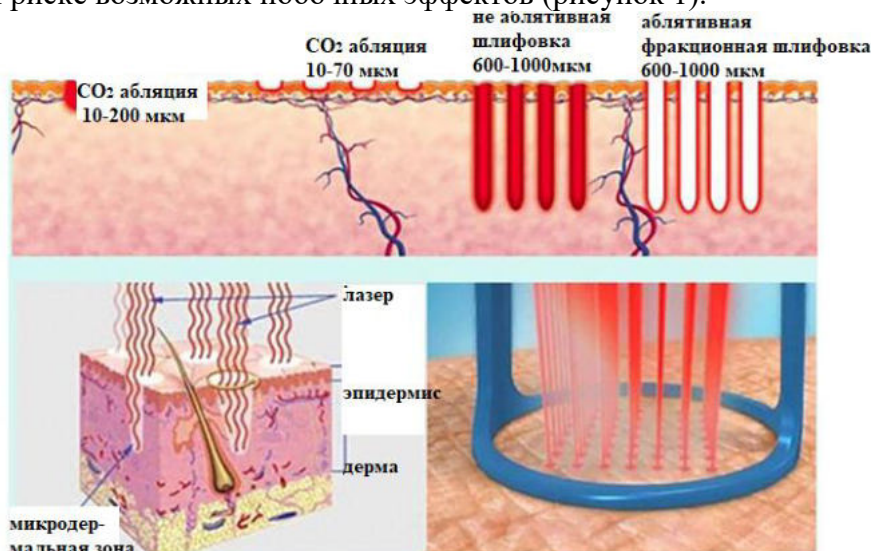


Рисунок 1. Абляционное, неабляционное, фракционное лазерное воздействие на кожу пациента

Нами было показано, что у пациентов с хроническим асептическим воспалением лазерное воздействие может формировать стойкое состояние аллергической гиперчувствительности. Наиболее частым осложнением была послеоперационная эритема, которая наблюдалась у всех пациентов и длилась в среднем 4,5 месяца. Гиперпигментация наблюдалась у 17% пациентов и в большей степени у пациентов с более темным фототипом кожи. Обострения дерматита наблюдались у 20% пациентов. Послеоперационное инфицирование вирусом простого герпеса (ВПГ) наблюдалось у 10% пациентов независимо от наличия ВПГ в анамнезе. Гипопигментация, рубцевание и другие местные или диссеминированные инфекции наблюдались у <1% пациентов в данной исследуемой группе. Побочные эффекты и осложнения, связанные с инфекцией, послеоперационным заживлением, пигментными изменениями и рубцеванием представлены в таблице 1. Предположительно, механизм сложного каскада иммуноопосредованных реакций с участием цитокинов и аутоантигенов связан с активацией TRPV₁ каналов, что приводит к генерации потенциалов действия и большому притоку ионов Ca²⁺, триггерно воздействующих на ноцицептивные нейроны и вызывающих ощущение покалывания и зуда. Активация TRPV₁ также способствует

локальному высвобождению субстанции Р (SP), которая запускает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина (HIS). Гистамин связывается с соответствующими клеточными рецепторами, также активируя ноцицептивные нейроны, усиливающие ощущение зуда.

Таблица 1. Побочные эффекты и осложнения.

варианты осложнений			% встречаемости
продолжительная эритема			51
транзиторные дисхромии	гиперпигментация		17
	гипопигментация		<1
рубцевание			0
обострение дерматита			20
инфицирование ВПГ (обострение) независимо от наличия ВПГ в анамнезе			10
местные инфекции (бактериальные)			<1

Тучные клетки еще увеличивают выработку эндотелина-1 (ЕТ-1), что приводит к сосудистой гиперреактивности, покраснению и отеку кожи. Кроме того, активация TRPV1 стимулирует выработку интерлейкина-8 (IL-8) и простагландина E2 (PGE2), которые, в свою очередь, стимулируют высвобождение интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), вызывая воспалительную реакцию [5,6]. Данные отечественной и мировой литературы показывают, что лазерная шлифовка до сих пор считается золотым стандартом омоложения лица с признаками фотоповреждения кожи. Однако, все описанные механизмы лазерного воздействия на кожу с повышенной нейросенсорной активностью, выраженной иммунной реактивностью и сниженной барьерной функцией могут иметь непредсказуемые последствия, что сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов. Учитывая, что атопический дерматит – воспалительное заболевание кожи, распространённое которого растёт в индустриальных странах, пациент данного профиля требует особого внимания в рамках эстетической медицинской помощи [7].

Заключение: проведенное исследование показало, что лазерные технологии, в первую очередь, могут вызвать реакции гиперчувствительности у пациентов с изначальным атопическим анамнезом. Подчеркивается важность оценки всех атопических характеристик данной группы пациентов перед проведением подобных процедур, повышенной бдительности специалистов в отношении развития потенциальных иммунных реакций у пациентов. Крайне важно тщательно наблюдать за пациентами, чтобы своевременно реагировать на любые побочные реакции. Дальнейшие исследования могут улучшить понимание, прокладывая путь к превентивным стратегиям подготовки данной группы пациентов, что повысит безопасность и успешность лечения.

Список литературы:

1. Criado P.R., Miot H.A., Bueno-Filho R., Ianhez M., Criado R.F.J., de Castro CCS. Update on the pathogenesis of atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2024;99(6):895-915. doi:10.1016/j.abd.2024.06.001
2. Li Y., Tian X., Luo J. . Molecular Mechanisms of Aging and Anti-aging Strategies. *Cell. Commun Signal.* 2024;22(1):285. DOI:10.1186/s12964-024-01663-1

3. Wu Z, Wang Z, Chen T, et al. Dermal White Adipose Tissue: A Novel Modulator for Wound Healing and Regeneration. *Regen Ther.* 2024;28:115-125. DOI:10.1016/j.reth.2024.11.015
4. Haykal D., Cartier H., Goldberg D., Gold M. Advancements in Laser Technologies for Skin Rejuvenation: A Comprehensive Review of Efficacy and Safety. *J. Cosmet Dermatol.* 2024 Oct;23(10):3078-3089. DOI:10.1111/jocd.16514
5. Nikonorova V.G., Krishtop V.V., Rumyantseva T.A. The Role of Transforming Growth Factor Beta-1 and Vascular Endothelial Growth Factor in the Formation of Skin Scars. *RUDN Journal of Medicine.* 2021; 3. URL: <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/27540> (accessed September 28, 2025).
6. Elisyutina O. G. The role of type 2 inflammation in the pathogenesis of atopic dermatitis. et al. *RUDN Journal of Medicine.* 2025; 29 (3); 365-384. DOI: <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2025-29-3-365-384>
7. Liu H. Impact of Skin Barrier on Atopic Dermatitis. *Dermatitis.* 2025;36(1):37-45. DOI:10.1089/derm.2024.0106

ВЛИЯНИЕ АКТИВАТОРА БЫСТРОГО СКЕЛЕТНОГО ТРОПОНИНА РЕЛЬДЕЗЕМТИВА НА ТОНКИЙ ФИЛАМЕНТ

В.О. Вотинова^{1*}, А.Е. Цыбина¹, М.В. Жигулина¹, Н.А. Стукалова¹, Ю.В. Репина²,
С.Р. Набиев¹, О.П. Герцен¹, Л.В. Никитина¹

¹Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

²Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
г. Екатеринбург, Россия

e-mail: nika99votnova@mail.ru

Ключевые слова: мышечное сокращение, рельедеземтив, тропониновый комплекс.

Введение. Сохранение функциональной активности скелетной мускулатуры представляет собой значимую медико-социальную проблему. Утрата мышечной массы и силы ассоциирована с ухудшением прогноза при широком спектре патологических состояний, включая наследственные нервно-мышечные заболевания (такие как спинальная мышечная атрофия, боковой амиотрофический склероз), последствия длительной иммобилизации и возрастную саркопению. В связи с этим разработка стратегий коррекции мышечной атрофии на сегодняшний день является актуальной задачей. Перспективным направлением коррекции признано таргетное воздействие на белки, участвующие в процессе мышечного сокращения. Ключевым регулятором мышечного сокращения, а именно актин-миозинового взаимодействия, является тропониновый комплекс, состоящий из трех субъединиц: TnT (тропомиозин-связывающая), TnC (кальций-связывающая) и TnI (ингибирующая), каждая из которых в скелетной мышечной ткани представлена быстрой и медленной изоформами [1].

Для воздействия был разработан селективный активатор быстрого скелетного тропонина рельедеземтив. Он повышает кальциевую чувствительность за счет замедления диссоциации кальция из TnC, что приводит к увеличению чувствительности саркомера к кальцию и увеличению силы сокращения мышцы [2]. Несмотря на показанную клиническую эффективность и эффективность на изолированных мышечных волокнах, молекулярные механизмы действия рельедеземтива до сих пор остаются неуточненными. Уточнение его влияния на молекулярном уровне представляет научный интерес для разработки новых терапевтических стратегий в лечении мышечной атрофии.

Цель. Исследовать влияние активатора быстрого скелетного тропонина рельедеземтива на кальциевую регуляцию взаимодействия миозина с тонким филаментом, содержащим быстрый скелетный тропониновый комплекс.

Материалы и методы. В эксперименте производилась экстракция и подготовка сократительных и регуляторных белков из мышечной ткани интактных животных. Миозин

был получен из быстрой скелетной мышцы крысы (*m. gastrocnemius*), тропомиозин и быстрый тропониновый комплекс были выделены из быстрых мышц кролика (*m. psoas*). Характеристики взаимодействия миозина с реконструированным тонким филаментом, состоящем из актина и регуляторных белков – тропомиозина и быстрого тропонинового комплекса, исследованы методом искусственной подвижной системы (*in vitro* motility assay). В эксперименте исследовалось влияние различных доз релдеземтива (0,3 μ M, 0,7 μ M, 1,3 μ M, 2,5 μ M, 10 μ M, 20 μ M) на скорость скольжения тонкого филамента по миозину, фракцию подвижных филаментов, параметры кальциевой чувствительности, а также зависимость «NEM-миозин-скорость». Соотношение изоформ тяжелых и легких цепей миозина, чистоту актина и белков тонкого филамента определяли с помощью электрофореза в денатурирующем геле (SDS–PAGE) с последующей окраской Coomassie (для тяжелых цепей миозина) и SYPRO Ruby (для легких цепей миозина, актина и белков тонкого филамента).

Результаты. В эксперименте были получены данные максимальной скорости V_{max} (максимальная скорость движения тонкого филамента по миозину), pCa_{50} (значение pCa , при котором достигается половина максимальной скорости, отражает степень кальциевой чувствительности), h (коэффициент кооперативности Хилла), фракции подвижных филаментов. Воздействие релдеземтива на V_{max} изменялось в зависимости от концентрации кальция. Так, при максимальных концентрациях кальция ($pCa_{4.0}$) релдеземтив не оказывал значимого влияния на скорость скольжения тонкого филамента по миозину и фракцию подвижных филаментов. При минимальных концентрациях кальция ($pCa_{7.0-7.5}$) наблюдалось увеличение скорости скольжения тонкого филамента по миозину и фракции подвижных филаментов. При этом наибольшее увеличение скорости наблюдалось на концентрациях более 10 μ M. Релдеземтив также увеличивал кальциевую чувствительность на всех исследуемых концентрациях, при этом наибольшее увеличение наблюдалось на концентрации 20 μ M, коэффициент кооперативности Хилла повышался, начиная с концентрации 10 μ M. При воздействии релдеземтива наблюдалось увеличение относительной силы, развиваемой головками миозина.

Заключение. Релдеземтив способен оказывать влияние на кальциевую регуляцию мышечного сокращения, что повышает сократительную способность мышц. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что релдеземтив влияет на взаимодействие реконструированных тонких филаментов (состоящих из актина, тропомиозина и быстрого скелетного тропонинового комплекса) с миозином. Проведенное исследование подтверждает, что релдеземтив может быть перспективным активатором быстрого скелетного тропонина, а также углубляет понимание молекулярных механизмов действия релдеземтива. Видится перспективным исследование релдеземтива на мышечных волокнах для углубления понимания его механизмов действия. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №25-24-00487.

Список литературы:

1. Gordon, A. M., Homsher, E., & Regnier, M.. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiological reviews*. 2000; 80(2): 853–924. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.853>
2. Issahaku, A. R., Ibrahim, M. A. A., Mukelabai, N., & Soliman, M. E. S. Intermolecular And Dynamic Investigation of The Mechanism of Action of Reldesemtiv on Fast Skeletal Muscle Troponin Complex Toward the Treatment of Impaired Muscle Function. *The protein journal*, 2023. 42(4): 263–275. <https://doi.org/10.1007/s10930-023-10091-y>

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА СЕГМЕНТАЦИИ БЕЛОГО И СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОСЕТЕВОГО МЕТОДА ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ

Т. Д. Вячистый^{1*}, М. М. Шадрина¹, Д. Р. Махмудов¹, Я. А. Тюменцева¹, М.В. Светлик¹

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия

e-mail: vyachisty@yandex.ru

Ключевые слова: МРТ, макромолекулярная протонная фракция, глубокое обучение, анализ изображений.

Введение. Развитие методов медицинской визуализации и алгоритмов количественной оценки состава различных молекул в головном мозге человека диктует необходимость в разработке автоматизированного анализа медицинских изображений. Не смотря, что данной работой занимаются уже на протяжении минимум 20 лет, серьезных успехов удалось достичь, только в частных случаях. Это связано с ростом объемов данных, которые не обладают однородностью и привычные алгоритмы анализа изображений начинают работать не удовлетворительно. Одним из наиболее востребованных направлений является автоматическая сегментация структур головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Несмотря на имеющиеся подходы к анализу и программные решения, такие как ANTs [1–3] и FreeSurfer [1,4,5], применение их вне научной среды является не актуальным ввиду сложности их использования и рутинной подготовки данных, что занимает длительное время и существенно ограничивает применение подобных инструментов в клинической практике, где важна удобство и простота анализа в ограниченных временных рамках. В наших работах и ряда авторов показано, что по данным получаемым с обычного 1.5 Тл томографа можно расчетным методом получить данные оценки МРФ-карт (myelin proton fraction), которые позволяют количественно оценивать состояние миелинового покрова нервных волокон и, таким образом, служат важным биомаркером нейродегенеративных и психоневрологических заболеваний. Однако автоматическая сегментация МРФ-изображений остаётся сложной задачей из-за высокой вариабельности структур мозга и особенностей распределения контраста в представляемых данных, отражающих количество миелина в различных структурах головного мозга человека.

Цель. Разработать алгоритм сегментации белого и серого вещества головного мозга с применением нейросетевого метода глубокого обучения для МРФ-карт и оценить точность распознавания в сравнении с другими подходами.

Материалы и методы. Для решения задачи автоматической сегментации структур головного мозга на МРТ-изображениях использовались современные методы машинного обучения с применением архитектуры глубоких свёрточных нейронных сетей. Исходные данные представляли собой набор из 138 трёхмерных МРТ-сканов здоровых добровольцев, полученных в лаборатории нейробиологии НИИББ ТГУ. Каждый скан был представлен в формате NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), с размерностью 160×192×192 вокселей. Для обучения модели использовались пары данных «МРФ-карта – маска сегментации», где маски включали 28 анатомических меток, соответствующих основным структурам серого и белого вещества головного мозга. Для повышения качества обучающих данных была выполнена многоэтапная предобработка, включающая пространственную обрезку объёмов по границам анатомических структур и морфологическую фильтрацию масок с использованием бинарной операции закрытия. Это позволило устранить шумы и дефекты, возникшие в результате неточной автоматической сегментации, выполненной с помощью программного комплекса ANTs. Далее была проведена процедура кодирования масок методом one-hot encoding, обеспечивающая корректную интерпретацию многоклассовых данных при обучении модели. Для реализации алгоритма использовался язык программирования Python(3.12.0) с

применением библиотек Keras, NumPy, nibabel и scikit-learn. Архитектура сети была построена на основе модели 3D U-Net с использованием предобученного энкодера ResNet50, адаптированного для трёхмерных данных. Такая архитектура сочетает преимущества глубоких свёрточных слоёв и механизмов пропуска связей, что обеспечивает высокую точность пространственной локализации и позволяет эффективно обучать сеть на ограниченных наборах данных. Для оценки точности модели применялись метрики F1-score, Dice Similarity Coefficient, последняя из которых наиболее информативна при анализе сходства сегментированных областей с эталонными масками.

Результаты. В результате был разработан алгоритм сегментации 28 структур белого и серого вещества, работающий в Python 3.12.0 с модулями Tensorflow 2.16.1, Keras 3.3.3, Nibabel 5.3.2, Numpy 1.26.4, Scipy 1.14.1, Pandas 2.2.3, segmentation_models_3d 1.1.1. Для оценки точности распознавания программа была скомпилирована в исполняемый файл, который использовали для дальнейшего тестирования. Для решения второй задачи был проведён сравнительный анализ разработанного алгоритма сегментации головного мозга карт и существующих решения протокола ANTs (Advanced Normalization Tools). Основное внимание уделялось оценке точности, стабильности и вычислительной эффективности алгоритма. Для количественной оценки точности сегментации использовался коэффициент сходства Dice Similarity Coefficient (DSC), отражающий степень совпадения между автоматической и ручной сегментацией. В качестве эталона применялась разметка, выполненная экспертами вручную для выбранных областей белого и серого вещества мозга человека. Анализ проводился по множеству анатомических структур с учётом различий в плотности миелина и морфологических особенностей регионов мозга. Результаты показали, что точность разработанного нами алгоритма существенно превосходит существующие решения. Среднее значение Dice-Sørensen coefficient между автоматической и ручной сегментацией составило $0,99 \pm 0,004$, что указывает на практически полное совпадение границ сегментированных структур с экспертной разметкой. Для сравнения, при использовании протокола ANTs данный показатель составил $0,93 \pm 0,016$. Разработанный алгоритм также показал высокую вычислительную эффективность. Полный цикл сегментации одного трёхмерного MPF-изображения занял 4 секунды, что по сравнению со средой ANTs, где подобное вычисление занимает в среднем 40 минут, а традиционная ручная сегментация требует до 4 часов рабочего времени квалифицированного специалиста. Использование кроссплатформенного языка программирования с набором универсальных библиотек позволил реализовать полноценное функционирование в операционной системе Windows и MacOS, что существенно расширяет возможности его внедрения в повседневную медицинскую практику. Возможность работы в разных операционных системах делает разработанный алгоритм более доступным для рентгенологов, нейрофизиологов и исследователей, не обладающих углублённой подготовкой в области вычислительных технологий.

Вывод. Разработанный алгоритм сегментации структур головного мозга по MPF-картам продемонстрировал независимость от других режимов сканирования, высокую точность и воспроизводимость, значительно превосходя существующие решения по скорости и по качеству выделения анатомических структур. Время обработки одного трёхмерного изображения занимает в 10 раз меньше времени, чем при использовании специализированного пакета ANTs, который выполняет аналогичную задачу за 40 и более минут [3]. Алгоритм способен сегментировать как белое, так и серое вещество без необходимости применения дополнительных программ и работает в разных ОС, что делает его удобным и доступным для широкого круга специалистов. Полученные результаты подтверждают возможность внедрения разработанного программного продукта в клиническую и исследовательскую практику, обеспечивая стандартизацию и ускорение анализа МРТ-изображений, что имеет большое значение для развития персонализированной медицины и ранней диагностики заболеваний головного мозга.

Исследование поддержано РНФ (проект № 22-15-00481-П)

Список литературы

1. Tustison N.J. Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *Neuroimage. Academic Press*. 2014; 99: 166–179.
2. Avants B.B. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage. Academic Press*. 2011; 54(3): 2033–2044.
3. Avants B. Advanced normalization tools (ANTs). *Psychiatry.ucsd.edu*. 2014.
4. McCarthy P.S. A comparison of FreeSurfer-generated data with and without manual intervention. *frontiersin.org. Frontiers Media S.A.*, 2015. 9.
5. Cardinale F. Validation of FreeSurfer-estimated brain cortical thickness: comparison with histologic measurements. *Springer. Humana Press InP*. 2014; 12(4): 535–542.

РОЛЬ АЛЬТЕРНАТИВНОГО СПЛАЙСИНГА ГЕНА *FLT1* В МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

М.М. Гавриленко^{1*}, Е.А. Трифонова¹, А.А. Бабовская¹, М.Г. Сваровская¹, Е.В. Ижойкина², В.А. Степанов¹

¹НИИ медицинской генетики ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

²Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко, г. Томск, Россия

e-mail: maria.gavrilenko@medgenetics.ru

Ключевые слова. Задержка роста плода, плацента, альтернативный сплайсинг, VEGFR-1, sFlt-1.

Введение. Задержка роста плода (ЗРП) остается одной из ведущих причин неонатальной заболеваемости и смертности, формируя высокий риск долгосрочных нарушений здоровья у детей [1]. В патогенезе ЗРП ключевое значение имеют нарушения биологических процессов в плаценте, обеспечивающей транспорт кислорода и питательных веществ, эндокринную поддержку и иммунологическую толерантность на протяжении всей беременности [2]. Нарушение ангиогенного баланса и недостаточная васкуляризация плаценты приводят к хронической внутриутробной гипоксии, нарушению маточно-плацентарного кровотока и ограничению доставки субстратов. Молекулы системы VEGF/PlGF и их рецепторы представляют собой центральный объект внимания, поскольку они непосредственно определяют ангиогенез и поддержание сосудистой сети в плаценте [3]. Ген *FLT1* кодирует рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGFR-1). Важнейшей особенностью его экспрессии является образование нескольких альтернативных изоформ, в том числе растворимых (sFlt-1), образующихся в результате альтернативного сплайсинга (АС). Белок sFlt-1 лишён трансмембранного и цитоплазматического домена и действует как «ловушка» для VEGF/PlGF, снижая их свободную фракцию и тем самым ингибируя ангиогенную активность [4]. Хотя роль белка sFlt-1 в развитии преэклампсии широко обсуждается, механистические связи между альтернативным сплайсингом пре-мРНК гена *FLT1* и задержкой роста плода на сегодняшний день не изучены.

Цель. Оценить роль альтернативного сплайсинга пре-мРНК гена *FLT1*, экспрессируемого в децидуальных клетках плаценты, в молекулярных механизмах задержки роста плода.

Материалы и методы. Формирование выборок и сбор биоптатов материнской части плаценты проводили на базе Областного перинатального центра им. И.Д. Евтушенко (г. Томск). В исследование включены 21 женщина: 8 с физиологической беременностью (ФБ) и 13 с задержкой роста плода. Диагноз ЗРП (О36.5 по МКБ-10) был установлен согласно критериям клинических рекомендаций РОАГ 2022 года. Группы были сопоставимы по возрасту матери, индексу массы тела, паритету и полу ребенка. Статистически значимые различия наблюдались в сроке родоразрешения (37,6 vs 39,1 недель, $p=0,037$), а также в росте (47 vs 54 см, $p<0,001$) и весе (2290 vs 3565 г, $p<0,001$) новорожденных. Соблюдены строгие критерии включения и исключения. Все участницы подписали информированное

добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №13 от 15.11.2021). Децидуальные клетки (ДК) в количестве 1000-2000 на образец выделяли из замороженной плацентарной ткани с помощью лазерной микродиссекции (PALM MicroBeam UV, Carl Zeiss) [5]. Тотальную РНК выделяли с использованием набора Single Cell RNA Purification Kit (Norgen Biotek). Библиотеки для секвенирования готовили с применением набора SMARTer Stranded Total RNA-Seq Kit v2 (Takara BIO). Полнотранскриптомное секвенирование проводили на платформе Illumina NextSeq 2000 в парно-концевом режиме с глубиной не менее 60 млн прочтений на образец. Полученные риды выравнивали на референсный геном человека (hg38) с помощью программы STAR. Анализ событий альтернативного сплайсинга проводили с использованием пакета MAJIQ [6], который идентифицирует и количественно оценивает, как бинарные (пропуск экзона, удержание интрона и др.), так и комплексные события (Local Splicing Variations, LSV). Количественной мерой использования события служил индекс сплайсинга (Percent Spliced-In, PSI, Ψ). Для сравнения клинических показателей использовали U-критерий Манна-Уитни в программе IBM Statistics 26.0. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. В группе ФБ выявлено 3 события АС гена *FLT1*, включая комплексное событие (альтернативный последний экзон ($\text{PSI} = 0,685$) и удержание интрона ($\text{PSI} = 0,292$)), удержание интрона ($\text{PSI} = 0,068$) и пропуск экзона ($\text{PSI} = 0,099$). В группе ЗРП идентифицировано 7 событий АС. Наряду с 3 общими событиями, в группе ЗРП обнаружены уникальные события: дополнительное комплексное событие (пропуск экзона ($\text{PSI} = 0,938$) и удержание интрона ($\text{PSI} = 0,057$)) и три события удержания интрона, отсутствовавшие в контроле ($\text{PSI} 0,08; 0,072; 0,093$). Для такого общего события как пропуск экзона в группе ЗРП зафиксировано двукратное увеличение индекса PSI по сравнению с ФБ (0,207 против 0,099, $p < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют о сдвиге в сторону образования укороченных изоформ рецептора, включая растворимые sFlt-1.

Заключение. Впервые показано, что при ЗРП в децидуальных клетках плаценты происходит перестройка паттернов альтернативного сплайсинга пре-мРНК гена *FLT1*. Увеличение частоты пропуска экзона и удержания интронов, а также появление новых событий АС приводят к смещению баланса в сторону синтеза растворимых ангиогенных изоформ sFlt-1. Это способствует блокаде VEGF/PlGF-зависимой сигнализации и ведет к снижению плотности сосудистого русла, ухудшению маточно-плацентарного кровотока, хронической гипоксии и, в конечном итоге, к развитию задержки роста плода (рис. 1).

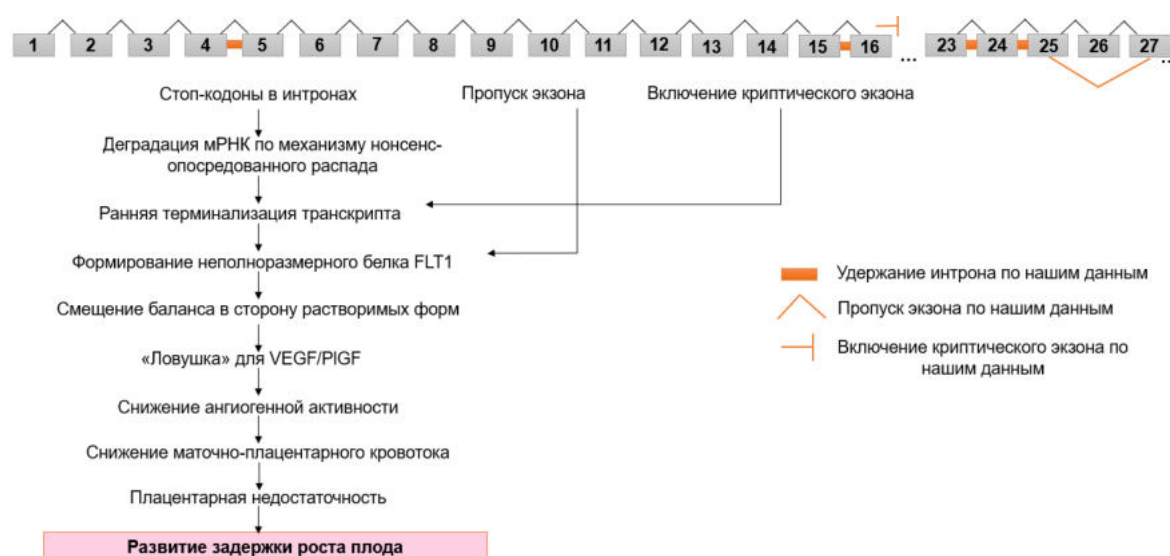


Рисунок 1. Механизмы альтернативного сплайсинга пре-мРНК гена *FLT1* и их связь с патогенезом задержки роста плода

На представленном рисунке схематично показаны ключевые молекулярные механизмы, связывающие альтернативный сплайсинг пре-мРНК гена *FLT1* с развитием задержки роста плода. В верхней части отражены молекулярные события на уровне транскриптома децидуальных клеток. На транскрипционном уровне в децидуальных клетках фиксируются события удержания интронов, пропуска экзонов и включения криптических экзонов, что формирует преждевременные стоп-кодоны и инициирует нонсенс-опосредованный распад мРНК, а также процессы ранней терминализации транскрипта [7]. Даже количественно незначительные отличия в частоте отдельных событий альтернативного сплайсинга могут приводить к принципиальным сдвигам в функциональной организации плаценты. Полученные данные подчеркивают, что альтернативный сплайсинг пре-мРНК гена *FLT1* является не вторичным следствием, а важным звеном патогенеза ЗРП, определяющим баланс между про- и антиангиогенными сигналами в плаценте, что открывает перспективы для изучения его изоформ в качестве потенциальных молекулярных маркеров для углубленного понимания патофизиологии задержки роста плода.

Список литературы

1. Посисеева Л.В., Киселева О.Ю., Глик М.В. Задержка роста плода: причины и факторы риска. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2021; 9(2): 92-99.
2. Волочаева М.В., Баев О.Р. Современные представления о патогенезе задержки роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2021; (8): 13-17.
3. Bhattacharjee J., Mohammad S., Goudreau A.D., Adamo K.B. Physical activity differentially regulates VEGF, PlGF, and their receptors in the human placenta. *Physiol Rep*. 2021; 9(2): e14710.
4. Курцер М.А., Сичинава Л.Г., Алажажи А.О., и др. Ангиогенные факторы (sFlt-1, PlGF) у беременных с двойней и плацента-ассоциированными осложнениями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022; 16(5): 541-551.
5. Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Сереброва В.Н., и др. Протокол полнотранскриптомного анализа децидуальных клеток плаценты. *Молекулярная биология*. 2022; 56(2): 325-333.
6. Vaquero-Garcia J., Barrera A., Gazzara M.R., et al. A new view of transcriptome complexity and regulation through the lens of local splicing variations. *Elife*. 2016; 5: e11752.
7. Thomas C.P., Andrews J.I., Liu K.Z. Intronic polyadenylation signal sequences and alternate splicing generate human soluble Flt1 variants and regulate the abundance of soluble Flt1 in the placenta. *FASEB J*. 2007; 21(14): 3885-3895.

ХАРАКТЕРИСТИКИ КОНТРАСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ И НЕЙРОКОГНИТИВНОМ ДЕФИЦИТЕ

С.А. Галкин^{1*}, Е.Г. Корнетова¹

¹ НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

e-mail: s01091994@yandex.ru

Ключевые слова: контрастная чувствительность, визоконтрастометрия, психопатологическая симптоматика, когнитивный дефицит, шизофрения.

Введение. Шизофрения является социально значимым расстройством, характеризующимся хроническим либо эпизодическим течением, высокой прогрессивностью и инвалидизацией пациентов [1, 2]. В настоящее время для диагностики отдельных синдромов, а также заболеваний, оценки риска и прогноза эффективности и безопасности терапии в трансляционной медицине особую актуальность приобретает поиск

биомаркеров и применение современных методов научного анализа [3, 4]. Наиболее перспективным направлением в данном вопросе представляется выделение прогностических биомаркеров ключевых синдромов шизофрении, в том числе и нейрокогнитивного дефицита. В последние годы все больше рассматривается потенциальная роль зрительных дисфункций, как диагностических и прогностических маркеров шизофрении и ответа на проводимое лечение, в том числе лекарственное [5, 6]. Тем не менее, их мониторинг до сих пор не вошел в практику ведения пациентов. В связи с этим приобретает актуальность разработка и внедрение методов регистрации функциональных нарушений в работе зрительного анализатора.

Цель. изучить особенности контрастной чувствительности зрительной системы у больных шизофренией.

Материалы и методы. Исследование проведено согласно протоколу, который был одобрен локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В исследование было включено 40 пациентов, проходивших лечение в клинике НИИ психического здоровья, с установленным диагнозом шизофрении. Критерии включения: возраст 18–55 лет, верифицированный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10, зрение нормальное или скорректированное очками, или линзами, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения: наличие зависимости от психоактивных веществ за исключением табака, умственная отсталость или деменция, наличие отягощенного неврологического анамнеза (травмы головного мозга, инсульт), офтальмологические заболевания, не корректируемые очками или контактными линзами и приводящие к снижению зрительных функций. После получения согласия пациентов были собраны социально-демографические и клинические данные, затем проводилась оценка тяжести психопатологической симптоматики с использованием PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), а также когнитивных функций с помощью BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) с использованием нормативных показателей, вычисленных для Томской популяции [7]. Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную антипсихотическую терапию, которая включала атипичные антипсихотики или конвенциональные в терапевтических дозах, одобренных Министерством здравоохранения.

В качестве группы контроля обследовано 30 психически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту группе пациентов. Контрастная чувствительность регистрировалась с использованием компьютерной визоконтрастометрии методом адаптивной лестничной процедуры при бинокулярном наблюдении в затемненном помещении. Обследуемым предъявлялись элементы Габора - решетки с распределением яркости, подчиняющимся синусоидальному закону, со снижением амплитуды синусоиды от центра к краям стимула по закону Гаусса и градиентом пространственных частот 0,4, 1,0, 3,0, 6,0 и 10,0 цикл/град. При анализе показателей к низким пространственным частотам, к которым более чувствительны нейроны магноцеллюлярной системы, относились 0,4 цикл/град. Чувствительность к средним пространственным частотам, восприятие которых опосредовано взаимодействием магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем, определялось в значениях 1,0, 3,0 и 6,0 цикл/град, а к высоким пространственным частотам, к восприятию которых более специфична парвоцеллюлярная система - 10,0 цикл/град. Стимулы предъявлялись на ЖК мониторе (дисплей «23,6», 1024 × 600 пикселей, 60 Гц) на фоне маски в виде аддитивного белого шума. Расстояние от монитора до глаз испытуемого составляло 1,5 м. Неподвижность положения головы участника исследования обеспечивалась с помощью стандартного офтальмологического лобно-подбородочного упора. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica версии 12.0 для Windows (StatSoft, Inc). Характер распределения переменных (согласие с законом нормального распределения) оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q₁) и верхнего (Q₃) квартилей. При сравнении независимых выборок, имеющих распределение

отличное от нормального, использовался критерий Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми параметрами применялся корреляционный анализ Спирмена. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты. Значения контрастной чувствительности в группе пациентов при предъявлении элементов Габора, содержащих низкую пространственную частоту 0,4 цикл/град, составили 13,8 [10,5; 17,1], средних частот 1,0 цикл/град – 19,2 [16,5; 22,8], 3 цикл/град – 15,1 [12,2; 17,2] и 6 цикл/град – 8,9 [5,9; 11,5], высокую пространственную частоту 10 цикл/град – 4,3 [2,4; 6,9]. В группе контроля показатели соответственно составили 16,1 [14,2; 18,1], 21,4 [17,6; 24,8], 17,6 [16,3; 19], 12 [8; 1,9], 5,6 [4; 7,2]. Результаты статистического анализа свидетельствуют о низких значениях контрастной чувствительности у больных шизофренией при восприятии стимулов с пространственной частотой 0,4 цикл/град ($p = 0,036$), 3 цикл/град ($p = 0,006$), 6 цикл/град ($p = 0,024$) и 10 цикл/град ($p = 0,042$) по сравнению с участниками из группы контроля. Таким образом, статистически значимые различия контрастной чувствительности двух исследуемых групп установлены в диапазоне низких, средних и высоких пространственных частот. Полученные данные рассматриваются нами как свидетельство рассогласования магно- и парвоцеллюлярной зрительной системы при шизофрении. Полученное снижение контрастной чувствительности у пациентов по сравнению с контрольной группой может быть связано с хроническим течением заболевания. Так, например, внутри группы пациентов установлены статистически значимые различия контрастной чувствительности на уровне 6 цикл/град в зависимости от ведущей симптоматики (позитивная – 7,5 [4,2; 8,9] и негативная – 9,7 [7; 11,9], $p = 0,032$). Таким образом, пациенты с преобладанием позитивной симптоматики имели более выраженные нарушения контрастной чувствительности в диапазоне средних пространственных частот. Дополнительно были обнаружены статистически значимые отрицательные корреляции контрастной чувствительности с выраженностью позитивной симптоматики по шкале PANSS ($r = -0,337$; $p = 0,035$), длительностью терапии ($r = -0,351$; $p = 0,030$) и общей антипсихотической нагрузкой ($r = -0,376$; $p = 0,025$), а также положительные корреляции с показателями когнитивных функций по BACS: исполнительные функции ($r = 0,350$; $p = 0,042$), моторные функции ($r = 0,411$; $p = 0,015$), внимание ($r = 0,318$; $p = 0,047$).

Заключение. Пациенты с шизофренией демонстрировали снижение контрастной чувствительности в области низких, средних и высоких пространственных частот по сравнению с психически здоровыми лицами. Это может свидетельствовать о рассогласовании взаимодействия магноцеллюлярных и парвоцеллюлярных каналов зрительной системы. Наблюдаемые отклонения показателей были связаны с рядом клинико-динамических характеристик пациентов, а именно с ведущей симптоматикой, длительностью терапии, общей антипсихотической нагрузкой и выраженностью нейрокогнитивного дефицита. Параметры контрастной чувствительности могут рассматриваться как инструмент для выявления маркеров патологического процесса при психических заболеваниях, таких как шизофрения. Исследование проведено в рамках выполнения гранта РНФ № 25-75-00032.

Список литературы

1. Oskolkova S.N. Schizophrenia: a narrative review of etiological and diagnostic issues. *Consortium Psychiatricum*. 2022;3(3):20-35.
2. Шмуклер А.Б., Шпорт С.В. Клиническая картина и социальное поведение пациентов с шизофренией. *Психиатрия*. 2024;22(4):34-42.
3. Черемных Е.Г., Савушкина О.К., Прохорова Т.А., Зозуля С.А., Отман И.Н., Позднякова А.Н., Карпова Н.С., Шилов Ю.Е., Ключник Т.П. Многофакторная модель оценки состояния больных шизофренией на основе системы биомаркеров. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):85-93.

4. Павлова О.В., Гурина О.И., Шпорт С.В., Павлов К.А. Нейротрофический фактор мозга как потенциальный диагностический биомаркер психических расстройств. *Российский психиатрический журнал*. 2023;(2):76-85.
5. Косикова А.В., Шошина И.И., Ляпунов С.И., Гусейнова З.Т., Ляпунов И.С., Радивилко А.А., Иванов М.В. Характеристики контрастной чувствительности зрительной системы и микротремора глаз при шизофрении. *Психиатрия*. 2024;22(1):58-67.
6. McCleery A., Wynn J.K., Lee J., Reavis E.A., Ventura J., Subotnik K.L., Green M.F., Nuechterlein K.H. Early Visual Processing Is Associated With Social Cognitive Performance in Recent-Onset Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2020;11:823.
7. Корнетов А.Н., Языков К.Г., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Гончарова А.А., Семке А.В., Иванова С.А., Шмуклер А.Б., Бохан Н.А. Нормативная оценка когнитивных функций по шкале "краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией" (BACS) в Томской популяции: конституциональные факторы вариативности. *Сибирский психологический журнал*. 2021;(82):137-152.

ВЛИЯНИЕ ЭНТОЗА НА РОСТ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОПУХОЛИ

К.А. Гаптулбарова^{1,3*}, М.В. Завьялова^{1,2}, С.В. Вторушин^{1,2}, Н.В. Литвяков^{1,2,3}

¹ НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Томск, Россия

³ НИ Томский государственный университет, г. Томск, Россия

E-mail: xenia.gaptulbarova@yandex.ru

Ключевые слова: энтоз, клетка-в-клетке, неапоптотическая клеточная гибель.

Введение. Одним из способов образования CIC (cell-in-cell – «клетка в клетке») служит механизм под названием энтоз. Термин «энтоз» был впервые предложен М. Overholtzer в 2007 году как новый тип гибели клеток в ряду других форм гибели клеток [1]. Энтоз – это процесс активного проникновения живых и жизнеспособных клеток в соседние клетки того же типа, с вовлечением молекул адгезии и последующим формированием структур CIC. Одним из важных триггеров энтоза между опухолевыми клетками является химиотерапия. Мы предполагаем, что под действием химиотерапии, за счёт механизма энтоза и слияния клеток может наблюдаться слияние и генетического материала интернализированной и поглощающих клеток и возникновение анеуплоидии, в частности появление амплификаций генов стволовости, драматически влияющих на риск метастазирования [2,3]. Иначе говоря, энтоз здесь выступает как механизм индукции новых амплификаций, которые приводят к формированию клонов доминантных клонов способных к метастазированию.

Цель. Проанализировать связь между наличием структур CIC и основными клинко-морфологическими параметрами опухоли, а также оценить прогностическую значимость данного события для исхода колоректального рака.

Материалы и методы. В исследование включены 64 пациента больных колоректальным раком в возрасте от 32 до 88 лет с морфологически верифицированным диагнозом. Для изучения CNA использована микроматрица высокой плотности CytoScan HD Array (Affymetrix, USA). Проводилось гистологическое исследование на предмет наличия и частоты энтоза в срезах. Частота встречаемости энтоза сравнивалась с количеством амплификаций генов стволовости, основными клинко-морфологическими параметрами опухолевого процесса (стадия заболевания, размер опухоли, степень дифференцировки, Grade). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 8» (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Нами были проанализированы гистологические препараты от 64 пациентов больных колоректальным раком (КРР) с морфологически верифицированным диагнозом (рис. 1).

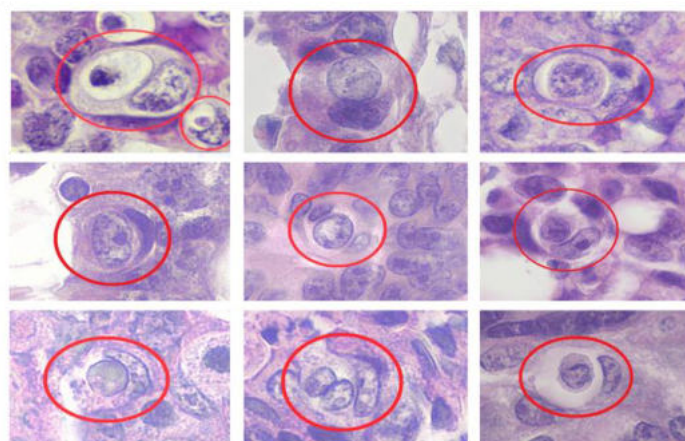


Рис. 1. Энтоз в образцах больных КРР. Ядра внешних клеток имеют серповидную форму и отеснены к периферии клетки. Увеличение: 600X. Окраска: гематоксилин и эозин

Структуры энтотических СИС определяли на срезах, покрашенных гематоксилином и эозином, с помощью критериев Маккея: выраженная цитоплазма клетки-хозяина (победителя или поглощающей клетки), ядро клетки-хозяина (обычно серповидной формы, бинуклеарное или мультилобулярное и прижатое к цитоплазматической стенке), промежуточное вакуолярное пространство, окружающее интернализованную клетку (проигравшую), цитоплазма интернализованной клетки и ядро интернализованной клетки (часто круглой формы и расположенное центрально или акцентрически). После чего мы посмотрели связь частоты энтотических событий с основными клинко-морфологическими параметрами, а именно: размером опухоли, стадией, степенью дифференцировки и Grade у обследованных пациентов. В результате анализа было установлено, что частота энтотических событий практически не связана с клинко-морфологическими параметрами опухолевого процесса. Статистически значимые результаты были получены только для размера опухоли ($p=0,03$), указывающие, что частота структур СИС была выше в опухолях T4, в равнении с группой T2-3, соответственно.

Оценивалась прогностическая значимость структур СИС. Была подсчитана общая выживаемость пациентов в зависимости от частоты энтотических событий (рис. 2).

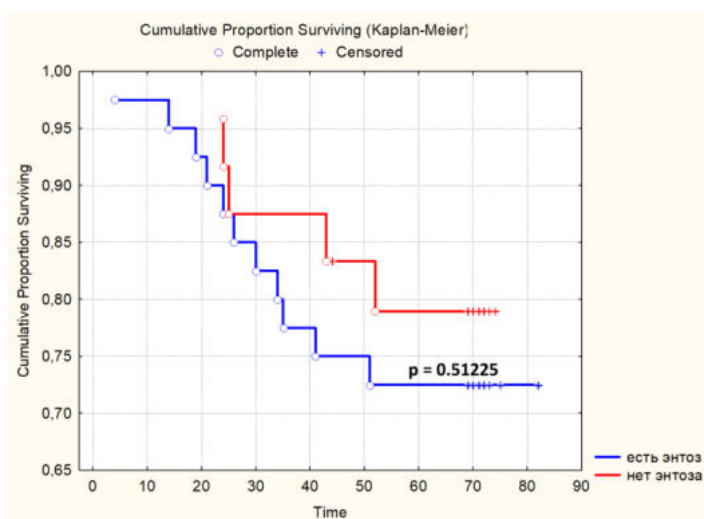


Рис. 2. Общая выживаемость больных колоректальным раком в зависимости от частоты энтотических событий

Данный анализ не показал статистически значимых результатов, но указал на положительную тенденцию.

Корреляционный анализ результатов обследования 49 больных КРР продемонстрировал зависимость количества амплификаций генов стволовости от частоты образованных структур СИС. Чем больше энтоических структур было обнаружено в ткани, тем больше наблюдалось амплификаций генов стволовости (коэффициент корреляции Спирмена составил 0,47 при $p=0,0006$).

Заключение. Частота СИС не связана с основными клинико-патологическими параметрами заболевания, статистически значимой оказалась зависимость только с размером опухоли, с повышением которого увеличивается и частота энтоза. Установлена прямая корреляционная связь частоты энтоза с количеством амплификаций генов стволовости, которые определяют способность опухолевых клеток к метастазированию [2,3]. Исследование энтоза будет продолжено, так как оно может дать ключ к пониманию механизма быстрого развития анеуплоидных субпопуляций опухолевых клеток в процессе химиотерапии и прогрессирования опухолей.

Список литературы

1. Overholtzer M., Mailleux A.A., Mouneimne G., Normand G., Schnitt S.J., King R.W., Brugge J.S. A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion. *Cell*. 2007; 131(5): 966-979.
2. Litviakov N.V., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Doroshenko A.V., Garbukov E.Y., Slonimskaya E.M. Neoadjuvant Chemotherapy Induces the Appearance of New Copy Number Aberrations in Breast Tumor and is Associated with Metastasis. *Current cancer drug targets*. 2020; 20(9): 681-688. DOI: 10.2174/1568009620666200506104523
3. Litviakov N.V., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Kazantseva P.V., Doroshenko A.V., Garbukov E.Y., Slonimskaya E.M. Amplifications of Stemness Gene Loci—New Markers for the Determination of the Need for Neoadjuvant Chemotherapy for Patients with Breast Cancer. A Prospective Study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021; 11(5): 397. DOI: 10.3390/jpm11050397

ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ И ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В МОДЕЛИ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ФОРМИРУЕМОЙ ДИСКОВЫМ НАСОСОМ

К.О. Головина^{1,2*}, А.М. Головин², Р.И. Айзман^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»
Министерства образования Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия

² Акционерное общество НПК «ИМПУЛЬС-проект», г. Новосибирск, Россия

³ ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены»

Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия

e-mail: KG5577@yandex.ru

Ключевые слова: дисковый насос, модель вспомогательного кровообращения, система крови, гемолитические нарушения.

Введение. Известно, что гемолитические нарушения крови являются наиболее частыми осложнениями после имплантации насосов вспомогательного кровообращения (ВК) в связи с высокой скоростью оборотов его электродвигателя, достигающей значений более 5000 об/мин при минутном объеме кровотока (МОК) 5-7 л/мин. Сохраняющаяся распространенность указанных нарушений у пациентов в условиях терапии ВК определяет важность данного исследования [1]. В целях преодоления существующей проблемы разработана новая модель вспомогательного кровообращения на основе дискового насоса [2, 3], представляющего собой спиралевидный канал, который выполняет функцию искусственного желудочка сердца и за счет своего строения становится продолжением

сердечно-сосудистой системы. Для новой модели ВК были определены следующие критерии оценки её эффективности и безопасности: отсутствие застойных зон, турбулентных течений, высоких сдвиговых напряжений, (МОК) 4,5-5 л/мин, необходимое давление на выходе канала в пределах 100-130 мм рт. ст, кремний-углеродное биосовместимое покрытие внутренней полости насоса.

Цель. Изучить гемолитические и гомеостатические показатели крови в модели ВК, формируемой дисковым насосом.

Материалы и методы. Для исследований разработанной модели вспомогательного кровообращения были использованы методы вычислительной гидродинамики (МВГ) и медико-биологические эксперименты *in vitro* и *in vivo*. Исследования на основе МВГ были выполнены с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics и системы уравнений Навье-Стокса. Исследования *in vitro* были выполнены на специализированной установке, имитирующей систему большого круга кровообращения, с цельной донорской кровью, включали оценку гемолитических свойств крови при разной скорости кровотока ($n=9$) и определение биохимических показателей крови при вращении ротора дискового насоса 2500 об/мин ($n=6$). Исследования *in vivo* были выполнены в форме хронических экспериментов на телятах (средний возраст 4 месяца, средний вес 90 кг). Все серии экспериментов были проведены в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Результаты. Проведенные расчеты на основе МВГ показали, что конструкция дискового насоса позволит получить ламинарное течение крови, если приточная канюля будет в форме расширенного сечения «воронки», а выходная канюля в форме логарифмической спирали Архимеда - «улитки» (рис. 1А). Расчет сдвиговых напряжений, проведенный с помощью системы уравнений Навье-Стокса, определил, что максимальное значение этого параметра на всех участках системы ВК составит не более 72 Па, что значительно меньше допустимых 100 Па [4]. Дальнейшие исследования модели вспомогательного кровообращения, формируемой дисковым насосом, проводились в натуральных экспериментах.

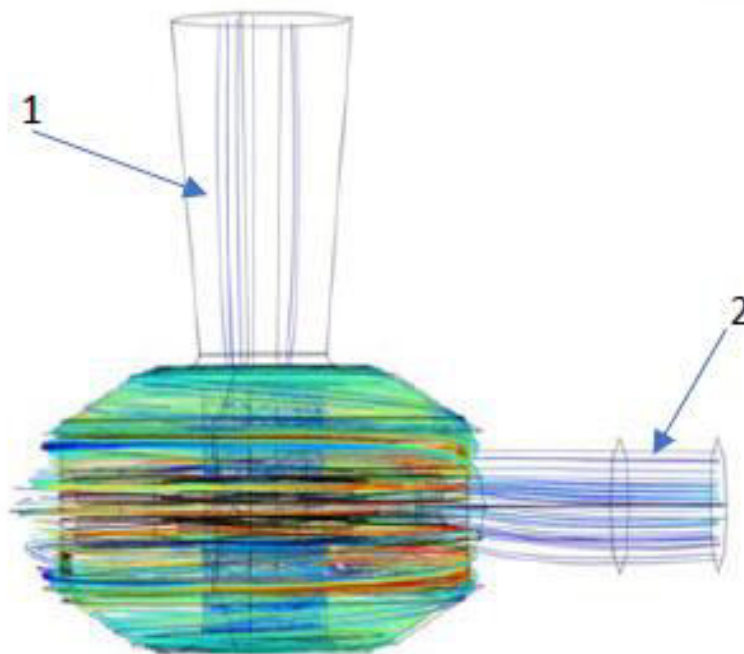


Рисунок 1. Линии тока крови в спиралевидном канале, где: 1 – ламинарный поток крови в области приточной канюли в форме расширенного сечения; 2- ламинарный поток крови в области отточной канюли в форме логарифмической спирали Архимеда

В экспериментах *in vitro* исследовали влияние скорости вращения ротора на показатели системы крови (табл. 1). Длительность каждого эксперимента составила 240 мин.

Таблица 1 – Влияние скорости вращения ротора дискового насоса на показатели системы крови ($M \pm m$)

Показатель	Скорость вращения ротора, оборот/мин					
	1900 (n=3)		2500 (n=3)		3000 (n=3)	
	до	после	до	после	до	после
Гематокрит, Hct, %	24,9±0,5	24,1±1,1	24,3±0,75	24,1±0,1	24,6±0,1	23,5±0,3
Гемоглобин, ctHb, г/л	76,6±0,6	75,0±1,2	76,1±0,8	75,4±0,1	74,7±0,1	74,2±0,2
Уровень свободного гемоглобина, FreeHb, г/л	0,01±0,006	0,1±0,03*	0,03±0,01	0,03±0,01	0,01±0,006	0,04±0,01*
Билирубин, ctBil, ммоль/л	8,3±1,2	9,5±1,8	7,5±0,4	7,6±0,8	8,0±2,0	7,9±1,0
Лактат, cЛас, ммоль/л	1,1±0,1	1,3±0,2	1,6±0,06	1,7±0,2	1,2±0,7	1,2±0,2
Калий, K ⁺ , ммоль/л	2,1±0,1	3,2±0,9	2,1±0,1	2,2±1,3	1,8±0,9	2,1±0,3
Натрий, Na ⁺ , ммоль/л	150,3±0,6	148,4±0,7	149,8±0,2	150,0±1,0	150,2±1,3	150,1±1,7
Хлор, Cl ⁻ , ммоль/л	122,3±0,6	121,6±0,5	116,1±0,9	116,3±0,5	120,9±6	120,7±0,9
pH	7,2±0,006	6,9±0,1*	7,3±0,1	7,3±0,2	6,8±0,01	6,8±0,01

Примечание: * – здесь и далее: достоверные отличия от 0 пробы до подключения насоса.

При скорости вращения ротора 1900 об/мин. наблюдалось существенное повышение уровня свободного гемоглобина (FreeHb) в плазме и заметное снижение уровня гематокрита и концентрации гемоглобина в крови (табл.1). Достоверное уменьшение pH крови свидетельствовало об её окислении. Аналогичные, но менее выраженные изменения в плазме крови наблюдались при увеличении скорости вращения ротора до 3000 об/мин. Только при скорости вращения ротора 2500 об/мин в плазме крови отсутствовали изменения указанных гомеостатических показателей. Таким образом, скорость вращения ротора 2500 об/мин оказалась наиболее благоприятной для сохранения гомеостаза при отсутствии гемолиза и обеспечении хорошей производительности насоса - в пределах 5,0–5,5 л/мин перекачиваемой крови. Указанная модель вспомогательного кровообращения была исследована в 6-ти четырёхчасовых экспериментах *in vitro* при МОК 5 л/мин. Было установлено, что тенденция к постепенному увеличению уровня FreeHb в плазме донорской крови начиналась на 150 мин эксперимента, но его концентрация не превысила уровень порогового значения гемолиза 0,2 г/л [5].

В экспериментах *in vivo* в первые двое суток после подключения дискового насоса происходили заметные изменения некоторых показателей крови у животных (табл. 2). В частности, концентрация FreeHb достоверно повышалась, но с третьих суток и до конца наблюдения колебания свободного гемоглобина в крови сохранялись в пределах 0,03–0,04 г/л.

Таблица 2 - Показатели крови в модели ВК у телят в течение 7 суток наблюдения ($M \pm m$)

Наименование показателя	До подключения насоса	Период наблюдения, сут						
		1	2	3	4	5	6	7
АД _{ср} , мм рт. ст.	85±0,3	91±2,4	93,6±1,3*	94±2,4*	92,6±2,4*	88,6±0,3*	85,6±2,0	86,3±2,4
ЧСС, уд/мин	80±0,2	87,6±4,1	90,3±3,7*	93,6±2,7*	95±3,1*	94,3±2,4*	94±2,4*	96,3±0,6*
SpO ₂ , %	98±0,1	96,3±0,6	95,3±0,3*	96,3±0,3	96,6±0,3	97,6±0,3	97,6±0,3	97,6±0,3
Hct, %	43,3±0,6	37±1,5*	37,4±0,3*	39,8±1,7	40,8±1,0	40,9±1,0	41,9±1,0	42,3±1
ctHb, г/л	93±4,1	76,3±0,3*	77,0±0,6*	78,6±2,0*	80,3±2,4	80±1,7	81±1,7	82,3±2,4
RBC, 10 ¹² /л	4,4±0,5	4,1±0,1	4,1±0,07	4,1±0,1	4,4±0,2	4,5±0,1	4,4±0,1	4,4±0,03
PLT, 10 ⁹ /л	449,0±2	449,3±1	449,0±0,6	454,6±7,5	457,3±5,5	461,3±8,9	467,3±10	466,3±9,6
WBC, 10 ¹² /л	5,9±0,4	6,4±0,9	7,3±0,8	7,7±0,7*	7,3±0,5	7,5±0,7	7,4±0,3*	7,6±0,3*
pH	7,4±0	7,3±0,01	7,3±0,3	7,4±0,3	7,4±0,03	7,4±0,01	7,4±0,01	7,4±0,01

FreeHb, г/л	0,01±0,001	0,05±0*	0,05±0,1*	0,04±0,1	0,03±0,1	0,03±0,1	0,04±0,1	0,04±0,1
ctBil, ммоль/л	10,1±0,2	11,9±0,4	11,8±0,4	11,6±0,5	11,5±0,5	10,9±0,3	10,5±0,07	10,4±0,07
cЛас, ммоль/л	4,1±1,3	3,3±0,5	5,1±0,8	5,9±1,6	5,4±1,5	4,5±0,3	4,6±1	4,4±1,1
ЛДГ, ед/л	148±0,9	150±1,3	158,3±5,1	156±4,1	167,3±2,4*	170,3±0,3*	173,3±1,7*	176±0,6*
K ⁺ , ммоль/л	3,7±1,0	4,5±0,9	4,3±0,9	4,2±0,8	4,5±2,4	4,8±0,8	4,9±0,9	4,9±0,9
Na ⁺ , ммоль/л	140,8±1,3	147±2,4	149±3,1	147,3±1,7	145,3±2,4	146,6±2,4	146,3±1,7	147,6±2,4
Cl ⁻ , ммоль/л	105,0±0,8	121,6±0,3*	114,6±2,1*	113,4±1,2*	116,5±4,6	115,4±4,0	115,1±3,6	114,8±3,6

Закключение.

1. Нами разработана и апробирована новая модель ВК на основе дискового насоса - спиралевидный канал, который позволяет при низкой скорости вращения его ротора обеспечивать ламинарный кровоток и МОК 5±0,5 л/мин.
2. Новая модель ВК в экспериментах *in vitro* на донорской крови человека и *in vivo* на телятах обеспечивает после кратковременной адаптации сохранение гомеостатических показателей крови без значимых нарушений в течение 7 суток.
3. Основными факторами, способствующими сохранению гомеостатических показателей крови и предотвращению гемолиза в разработанной системе ВК, являются низкая скорость вращения ротора дискового насоса (2500 об/мин) и биосовместимое кремний-углеродное покрытие его поверхности.

Список литературы.

1. Inoue M, Udono Y, Kato Y, Fukui K, Watanabe N. Evaluation of erythrocyte membrane oxidation due to their exposure to shear flow generated by extracorporeal blood pump. *Int J Artif Organs*. 2024; 47(3): 155-161. DOI: 10.1177/03913988241230942.
2. Головин А.М., Головина К.О. Патент РФ №205275. Насос внутреннего вспомогательного кровообращения. Бюл. 19. Опубликовано 06.07.2021г.
3. Головин А.М., Головина К.О. Патент РФ №210144 Дисковый насос левожелудочкового обхода для поддержания механической работы сердца. Бюл №10. Опубликовано 30.03.2022г.
4. Пушина Д. М., Салиховой Т. Ю., Бирюковой Л. С., Гурии Г. Т. Потеря устойчивости жидкого состояния крови и оценка риска гидродинамической активации тромбообразования. *Известия вузов. Радиофизика*. 2020. № 9(63): 894–918.
5. Malinauskas R, FDA/CDRH; Herbertson, Luke, FDA/CDRH; Rinaldi, Jean, FDA/CDRH; Jamiolkowski, Megan, FDA/CDRH; Lu, Qijin, FDA/CDRH In Vitro Dynamic Hemolysis Testing of Blood Pumps: Updating the ASTM F1841 Testing Standard. Center: Center for Devices and Radiological Health. 2021 FDA Science Forum.

ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА С ПАССИВНЫМ
ТИПОМ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО РЕАГИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ
МНОГОКОМПОНЕНТНОГО СТРЕССА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.А. Гостюхина^{1,2*}, Т.А. Томова², Т.А. Замощина^{2,3}, В.В. Ярцев^{2,3}, ^{2,3}М.В. Светлик,
О.С. Дорошенко^{1,2}, О.Б. Жукова¹, К.В. Зайцев¹

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и
курортологии Федерального медико-биологического агентства», д. Голубое, Россия

² ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный
университет», г. Томск, Россия

³ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации Россия, г. Томск, Россия

*e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru

Ключевые слова: адаптация, стресс, показатели гемограммы, кортикостерон, надпочечники

Введение. Для поддержания здоровья человеку важно найти оптимальную среду обитания, где все его физиологические системы будут гармонично и устойчиво взаимодействовать с внешними факторами, что способствует сохранению долголетия и высокой работоспособности. Именно поэтому адаптационная теория выступает в качестве ключевого методологического подхода к изучению состояний нормы и патологии. Известно, что стресс-факторы могут приводить к таким поведенческим состояниям, как агрессивность, тревожность, нарушение реактивности, обучения, что в свою очередь является почвой для формирования психогенной соматической патологии [1]. Данные стратегии поведения, формирующиеся под влиянием стрессорных факторов, дают возможность организму перераспределять физиологические ресурсы и адаптироваться [2]. Изучение характера ответа организма при сочетании или комбинации стресс-факторов поможет понять потенциальную значимость их синергетического или антагонистического взаимодействия в отношении функциональных резервов организма, что может внести вклад в разработку гигиенических мероприятий.

Цель. Оценка гематологических показателей периферической крови и структурно-функциональных изменений надпочечников лабораторных крыс с пассивным типом поведенческого реагирования в условиях многокомпонентного стресса.

Материалы и методы. Исследование проведено в соответствии с этическими нормами работы с лабораторными животными и санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (Directive 2010/63/EU). Эксперименты проведены в весенний период года на 39 крысах-самцах Wistar массой 220 ± 30 г, полученных из сертифицированного питомника, которые после периода карантина (14 суток) содержались в контролируемых условиях вивария в клетках при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Для оценки реактивности нервной системы использовали общеповеденческий тест «открытое поле». При тестировании животных в тесте «открытое поле» фиксировали поведенческие реакции с последующим кластерным анализом данных и вовлечением в дальнейшем в эксперимент только животных с пассивно-оборонительным типом поведения. Далее животных рандомизировали на 4 группы: группа № 1 (n=9) – интактные крысы, не подвергавшиеся никаким экспериментальным воздействиям; группа № 2 (n=10) – крысы, круглосуточно находившиеся в темноте (ТТ режим) в течение 10 суток (световая депривация); группа № 3 (n=10) – крысы, подвергавшиеся физической нагрузке (ФН) в виде принудительного плавания до полного утомления каждый день в течение 5 дней в условиях естественного освещения (ЕО) (ЕО+ФН режим); группа № 4 (n=10) – крысы, подвергавшиеся физической нагрузке в виде принудительного плавания до полного утомления каждый день в течение 5 дней в условиях естественного освещения после круглосуточного нахождения в темноте в течение 10 суток (ТТ+ФН режим). Для экспериментального светового десинхрониза

животных помещали в условия круглосуточного полного затемнения 2-3 LX на 10 суток [3]. В качестве физической нагрузки использовали методику «принудительного плавания» крыс до полного утомления в собственной модификации [4]. Через 24 ч после завершения экспериментальных воздействий у всех животных под СО₂-наркозом надрезали десну и проводили забор крови для гематологического анализа по стандартной методике с использованием ветеринарного анализатора PCE-90 Vet («High Technology», США.). Далее под СО₂-наркозом животных декапитировали и собирали кровь в чистую сухую пробирку для получения сыворотки с целью определения уровня кортикостерона с помощью ИФА метода. Затем проводили вскрытие крыс, извлекали левый надпочечник для дальнейшего гистологического анализа, выполненного по стандартным методикам [5]. Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). При проверке статистических гипотез достоверным считали уровень значимости менее или равный 5% ($p \leq 0.05$).

Результаты. Эксперимент показал, что световая депривация в течение 10 суток снижает общее количество лейкоцитов, абсолютное содержание моноцитов, гранулоцитов, лимфоцитов и уровень кортикостерона в периферической крови крыс с пассивным типом поведенческого реагирования по сравнению с интактными. Гистологический анализ надпочечников данной группы показал, что в пучковой зоне в таких условиях происходила гипертрофия ядер, увеличение ядерно-цитоплазматического отношения адренкортикоцитов и уменьшение размеров клубочковой зоны коры надпочечников крыс по отношению к интактной группе. Однокомпонентный стресс в виде физической нагрузки в течение 5 дней подряд при естественном освещении у стресс-неустойчивых крыс не изменял показатели периферической крови животных, однако, приводил к увеличению площади цитоплазмы, ядерно-цитоплазматического отношения, а также к формированию гипертрофии ядер адренкортикоцитов пучковой зоны надпочечников, что указывало на подготовку клеток к повышению синтетической активности. Последовательное стресс-воздействие (световая депривация и физическая нагрузка), с одной стороны формировало гипоксическое состояние и истощение надпочечников, с другой стороны стабилизировало лейкоцитарный пул периферической крови по сравнению аналогичными показателями интактных крыс. Развитие гипоксического состояния, по-видимому, обусловлено повышением в первые 2 дня и последующей стабилизацией работоспособности, что показано ранее [6], но при этом в кровеносном русле увеличивалось количество лейкоцитов до уровня значений интактных крыс – как мобилизационного элемента еще имеющегося ресурсного обеспечения, необходимого для регуляции иммунного ответа в тканях. При этом уровень кортикостерона снижался практически в 3 раза как по сравнению с интактной, так и с группами животных, которые подвергались однокомпонентному стрессу (либо только световой депривации, либо только физической нагрузке).

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что при последовательном воздействии стресс-факторов происходит перераспределение нагрузки между физиологическими системами, что тем самым определяет целесообразность ответа организма согласно заданным условиям. Надо полагать, что при длительном действии разных стрессоров, где для выживания необходима актуализация двигательной активности, несоответствие ресурсного обеспечения выбранной стратегии ответа обусловит высокую вероятность срыва адаптации и формирования патологий у лабораторных крыс с пассивным типом поведенческого реагирования.

Список литературы

1. Умрюхин А.Е., Судаков К.В. Поведение в открытом поле и состояние надпочечников и тимуса у крыс после стрессорных нагрузок при возрастании в крови уровня аутоантител к дофамину и глутамату. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013;155:532–535.
2. Мамылина Н.В., Павлова В.И. Физиологические аспекты поведенческой активности животных в условиях эмоционального стресса. 2014.

3. Замощина Т.А. Лития оксипутират и ритмическая структура активно-поискового поведения и температуры тела крыс в постоянных условиях освещения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2000;63(2):12–15.
4. Патент на изобретение № 2617206/ 21.04.2017. Бюл. № 12. Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Замощина Т.А., Светлик М.В., Жукова О.Б., Абдулкина Н.Г., Зайцев А.А., Воробьев В.А. Способ моделирования физического переутомления у крыс в условиях десинхронозов.
5. Ярцев В.В. Основы гистологической техники для зоологов: учеб.-метод. пособие для биологических специальностей вузов. – Томск : Изд. Дом Том.гос. ун-та, 2019. 84 с.
6. Гостюхина А.А., Замощина Т.А., Прокопова А.В., Зайцев К.В. Индивидуально-типологические особенности реагирования лабораторных крыс на многокомпонентный стресс. *Современные вопросы биомедицины*. 2022; 6:47–55.

ИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМА КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

А.Е. Граб^{1*}, Н.В. Нарыжная¹, А.С. Семенцов², Ю.В. Бушов²

¹НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия

alieksandr.grab.2000@mail.ru

Ключевые слова: Гипоксическое preconditionирование, кардиопротекторный эффект, ишемическое-реперфузионное повреждение, активные формы кислорода.

Введение. Гипоксическое preconditionирование (ГП) – феномен повышения толерантности органов и тканей к действию тяжёлой длительной гипоксии (ишемии) после одного продолжительного или нескольких кратковременных сеансов гипоксии и реоксигенации. Известно, что рецепторное звено механизма формирования кардиопротекторного эффекта таких близких по своей природе к ГП феноменов как хроническая непрерывная гипоксия (ХНГ) включает в себя опиоидные рецепторы, а ишемическое preconditionирование (ИП) и посткондиционирование – опиоидные и аденозиновые рецепторы [1, 2, 3]. Согласно литературным данным в формировании кардиопротекторного эффекта ИП и ХНГ, участвуют активные формы кислорода (АФК), NO-синтаза (NOS), протеинкиназа C (PKC) и АТФ-чувствительные калиевые каналы ($K_{\text{атф}}$ -каналы), но их роль в ГП остаётся неизвестной [2, 4, 5, 6, 7]. Оперативность развития устойчивости к ишемическому-реперфузионному повреждению и неинвазивность самого метода делают ГП перспективным способом кардиопротекции, а изучение его механизмов актуальной задачей на данный момент.

Цель. Изучение рецепторных и сигнальных механизмов инфаркт-лимитирующего действия гипоксического preconditionирования в эксперименте.

Материалы и методы. Гипоксическое preconditionирование (ГП) моделировали 6 сеансами гипоксии-реоксигенации. Крыс помещали на 10 мин в герметичный сосуд объёмом 3,3 литра, где в течение 1 мин создавали воздушную среду, содержащую 8% O_2 , 0,9% CO_2 и 91,1% N_2 . Через 10 мин концентрация кислорода снижается до 7,3%, а уровень CO_2 повышается до 1,3%. Уровень кислорода и углекислого газа контролировали с помощью газоанализатора. Периоды гипоксии чередовали с периодами 10-минутной реоксигенации атмосферным воздухом. Коронароокклюзию–реперфузию моделировали через 1 час после последнего сеанса гипоксии. Выполнялась левосторонняя торакотомия, на левую нисходящую коронарную артерию накладывали лигатуру на 1-2 мм ниже ушка левого предсердия. Коронароокклюзию верифицировали по появлению эпикардального цианоза и подъёму сегмента ST. После 45 минут ишемии лигатуру ослабляли,

восстановление кровотока подтверждалось появлением эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 2 часа. Выявление зоны некроза и зоны риска проводили по методу, предложенному J. Neckar и соавторами. После реперфузии сердце извлекали, миокард окрашивали струйно через аорту 5% перманганатом калия. Зону некроза выделяли из зоны риска путем окрашивания 1%-ым раствором 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида. Область риска и зону инфаркта (ЗИ) определяли компьютеризированным планиметрическим методом с применением программы ImageJ software. Размер инфаркта будет выражен в процентах от размера зоны гипоперфузии (зоны риска). Для установления роли опиоидных и аденозиновых рецепторов в формировании инфаркт-лимитирующего эффекта ГП *in vivo*, животным вводили неселективный антагонист опиоидных рецепторов налтрексон в дозе 2 мг/кг и неселективный блокатор аденозиновых рецепторов 8-(p-сульфофенил)теофиллин в дозе 7,5 мг/кг. Введение препаратов осуществляли либо за 15 мин до ГП, либо после адаптации – за 10 мин до коронароокклюзии. Исследование значения NOS и ее отдельных субтипов в инфаркт-лимитирующем эффекте ГП проводили путем ингибирования всего пула NOS, используя препарат L-NAME в дозе 10 мг/кг за 15 мин до моделирования ГП, либо после адаптации, за 10 мин до ишемии, либо ингибирования индуцибельной изоформы NOS препаратом S-метилтиомочевины сульфатом, либо нейрональной NOS препаратом 7-нитронидазол за 15 мин до моделирования ГП. Участие РКС в защитном эффекте гипоксического preconditionирования устанавливали путем её фармакологического ингибирования хелеритрином (5 мг/кг) за 15 мин до моделирования ГП, либо после адаптации, за 10 мин до ишемии. Участие K_{ATP} -каналов в защитном эффекте гипоксического preconditionирования устанавливали путем их фармакологического ингибирования глибенкламидом за 15 мин до моделирования ГП, либо после адаптации, за 10 мин до ишемии. Селективное блокирование K_{ATP} -каналов, расположенных на внутренней мембране митохондрий (мито K_{ATP} -каналов) и сарколеммальных K_{ATP} -каналов производилось препаратами 5-гидроксидеканоат в дозе 5 мг/кг и HMR 1098 в дозе 10 мг/кг соответственно и за 15 мин до моделирования ГП. Изучение роли АФК в механизме защитного эффекта ГП определялось с помощью введения неселективного антиоксиданта 2-MPG за 15 мин до ГП и за 10 мин до ишемии, а также тролокса, DMTU, дефероксамина и темпола за 15 мин до ГП. Статистический анализ данных будет проведён с использованием пакета программ Statistica 13.0. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составил 0,05.

Результаты. В результате исследования было показано, что длительная ишемия и реперфузия способствовали возникновению некроза тканей миокарда, составлявшего 52,0 % от области гипоперфузии. Адаптация к ГП способствовало уменьшению индекса ЗН/ОР, сокращая размер некроза на 30,4 % по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) - до 36,2%. Блокаторы опиоидных и аденозиновых рецепторов не устраняли данный кардиопротекторный эффект как при предварительном введении, так и в случае, когда налтрексон и 8-(p-сульфофенил)теофиллин применяли после адаптационного воздействия. Установлено, что в результате предварительного (за 15 мин до ГП) введения ингибитора NO-синтазы L-NAME, размер некроза миокарда после перенесенной ишемии-реперфузии оказался большим на 42,8% ($p < 0,05$), по сравнению с группой животных, подвергнутых ГП без блокирования NO-синтазы. В случае, если ингибирование всего пула NO-синтазы с помощью введения L-NAME производили после ГП, за 10 мин до ишемии, то инфаркт-лимитирующее воздействие ГП не устранялось, снижая индекс ЗН/ОР на 25,9% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями. Селективное ингибирование индуцибельной изоформы NOS препаратом S-метилизотиомочевина в дозе 3 мг/кг за 15 мин до моделирования ГП привело к увеличению размера инфаркта до уровня контрольных значений ($p < 0,05$). В то же время ингибирование нейрональной NOS не отразилась на проявлении кардиопротекторного эффекта гипоксического preconditionирования. Предварительное введение крысам неселективного блокатора K_{ATP} -каналов глибенкламида

в дозе 0,3 мг/кг полностью нивелировало защитный эффект ГП. Однако применение глибенкламида после ГП не влияло на возникновение адаптации к ишемическим-реперфузионным повреждениям. Селективное ингибирование митоK_{ATP}-каналов привело к увеличению размера инфаркта до значений контрольной группы, а блокирование сарколеммальных K_{ATP}-каналов не устраняло инфаркт-лимитирующий эффект ГП ($p < 0,05$). Применение ингибитора РКС устраняло инфаркт-лимитирующий эффект ГП. Введение неселективного антиоксиданта 2-MPG за 15 мин до ГП полностью нивелировало данный эффект, однако не оказывало значимого влияния, если препарат вводили после прекондиционирования за 10 мин до ишемии. Использование тролокса не устраняло защитного эффекта ГП. Введение «ловушки» гидроксильных радикалов DMTU или дефероксамина, наоборот, устраняло защитный эффект ГП. Неоднозначные результаты были получены при введении темпола, который является «ловушкой» как супероксид-аниона, так и гидроксильного радикала.

Заключение. Таким образом, адаптация к ГП оказывает инфаркт-лимитирующее действие на миокард. Опиоидные рецепторы, наряду с аденозиновыми, не принимают участие в формировании инфаркт-лимитирующего эффекта ГП. Важную роль в развитии кардиопротекторного эффекта ГП играет индуцибельная NOS в то время как пул конститутивной NOS в механизме инфаркт-лимитирующего эффекта ГП существенного значения не имеет. Также следует обратить внимание на отсутствие какого-либо значимого эффекта при введении L-NAME после ГП. Возможно, это связано с тем, что NOS в реализации кардиопротекторного эффекта ГП играет роль не конечного эффектора, а триггера или медиатора. Полученные результаты указывают на важную роль митоK_{ATP}-каналов в формировании защиты миокарда при ГП. В то же время, участие сарколеммальных K_{ATP}-каналов в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ГП в отношении ишемических-реперфузионных повреждений сердца нами не подтверждено. РКС участвует в формировании защитного эффекта ГП. АФК участвуют в процессе повышения толерантности сердца к ишемическим-реперфузионным повреждениям и возможно играют роль триггеров в сигнальном механизме ГП. Гидроксильный радикал и его производные являются наиболее вероятными кандидатами на роль сигнальных молекул, вызывающих запуск процесса адаптации к ГП.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-15-00048-П.

Список литературы.

1. Маслов Л.Н. и др. Роль трансактивации рецепторов в кардиопротекторных эффектах прекондиционирования и посткондиционирования. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2012;98(3):305-317.
2. Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev*. 2007;12(3-4):181-8.
3. Maslov L. N. et al. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life sciences*. 2013;93(9-11):373-379.
4. Pagliaro P., Gattullo D., Rastaldo R., Losano G. Involvement of nitric oxide in ischemic preconditioning. *Ital Heart J*. 2001;2(9):660-8.
5. Baines C.P., Cohen M.V., Downey J.M. Signal transduction in ischemic preconditioning: the role of kinases and mitochondrial K(ATP) channels. *J. Cardiovasc Electrophysiol*. 1999 May;10(5):741-54.
6. Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Ma H, Lishmanov Y.B., Oeltgen P.R., Garlid K. Role of protein kinase C, PI3 kinase, tyrosine kinases, NO-synthase, KATP channels and MPT pore in the signaling pathway of the cardioprotective effect of chronic continuous hypoxia. *Gen Physiol. Biophys*. 2018;37(5):537-547.
7. Kasparova D., Neckar J., Dabrowska L., Novotny J., Mraz J., Kolar F., et al. Cardioprotective and nonprotective regimens of chronic hypoxia diversely affect the myocardial antioxidant systems. *Physiol Genomics*. 2015;47(12):612-20.

ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ КООРДИНАЦИИ В ТЕСТЕ С НАРАСТАЮЩЕЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

В.В. Гульяева*, Д.Ю. Урюмцев, М.И. Зинченко, С.Г. Кривошеков

НИИ нейронаук и медицины, г. Новосибирск, Россия

e-mail: gulyaevavv@neuronm.ru

Ключевые слова: кардио-респираторная координация, пловцы, лыжники, велоэргометрия, точка респираторной компенсации.

Введение. На уровне организма спортсмена во время физических нагрузок можно наблюдать слаженную работу дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Это отражается в координации таких параметров как минутная легочная вентиляция, частота сердечных сокращений, а также концентрация кислорода и углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Известно, что кардио-респираторная координация (КРК), оцениваемая методом главных компонент, может быть альтернативной мерой для оценки аэробной производительности, позволяющей понять сложные кардио-респираторные взаимодействия во время нарастающей нагрузки у гребцов [1]. Также установлено, что оценка КРК при физической нагрузке является более чувствительным к состоянию кардио-респираторной системы методом, чем оценка максимального потребления кислорода [2]. Однако функциональное состояние организма изменяется в зависимости от интенсивности физической нагрузки. Остается открытым вопрос, как изменяется КРК на различных по интенсивности этапах нагрузки. Среди циклических видов спорта плавание выделяется рядом особенностей, связанным в первую очередь с тренировками в воде, горизонтальным положением тела и особым паттерном дыхания. Однако, как особенности адаптации респираторной системы пловцов отражаются на кардио-респираторной координации в покое и при физической нагрузке различной интенсивности, остается неизученным.

Цель. Изучить динамику кардио-респираторной координации в покое, при физической нагрузке до уровня вентиляционного порога (ВП), от ВП до точки респираторной компенсации (ТРК) и во время восстановительной нагрузки у пловцов и лыжников обоих полов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 17 пловцов (9 юношей) и 17 лыжников (12 юношей) в возрасте 13-16 лет (средний возраст – 14,3), имеющих взрослый спортивный разряд и стаж занятий спортом не менее 3 лет. Исследование проводили в подготовительный период годового тренировочного цикла. Тест с плавно нарастающей физической нагрузкой проводили на велоэргометре Lode CORIVAL (Lode, Нидерланды) до достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС), соответствующей 85 % интенсивности по Карвонену. Газообмен измеряли с помощью аппарата Ultima PFX (Medical Graphics Corporation, США), совмещенного с 12-канальным регистратором ЭКГ Mortara X12 (MORTARA Instruments, США). После достижения целевой ЧСС нагрузку уменьшали до 25 Вт. Прирост нагрузки подбирали таким образом, чтобы ее длительность составляла около 10 минут, восстановительная велоэргометрическая нагрузка длилась 4 минуты. После окончания теста определяли вентиляционный порог по первой точке перегиба легочной вентиляции относительно потребления кислорода с подтверждением по специфичным трендам парциальных давлений кислорода и CO₂ в конце выдоха (PetO₂ и PetCO₂), и точку респираторной компенсации, после которой начинался резкий рост соотношения вентиляции к выделению углекислоты, точка подтверждалась началом снижения PetCO₂ [3]. Для изучения кардио-респираторной координации использовали анализ главных компонент (ГК), отражающий степень совпадения временных паттернов физиологических реакций, то есть насколько их увеличение и уменьшение статистически синхронизированы. Анализ ГК проводили для каждого испытуемого по временным рядам с 10-секундным усреднением следующих четырех переменных: частота сердечных сокращений, минутный объем дыхания (МОД), фракционная концентрация O₂ (FeO₂) и CO₂ (FeCO₂) на выдохе. Подробнее метод описан в [4]. КРК рассчитывали для 4 этапов: 1) исходно сидя на

велозергометре, 2) нарастающая нагрузка до уровня ВП, 3) участок изокапнической буферизации от ВП до ТРК, 4) активное восстановление 25 Вт. Поскольку в один ГК попадают скоординированные переменные, увеличение доли общей дисперсии, описываемой одним ГК, говорит об увеличении КРК. Кроме того, анализировали проекции четырех исходных кардио-респираторных переменных на ГК1 (нагрузки, имеющие размерность коэффициентов корреляции). При статистической обработке использовали дисперсионный анализ для повторных наблюдений с видом спорта и полом в качестве категориальных предикторов и post-hoc анализ Шеффе. Уровень значимости, принятый в исследовании – 5 % ($p < 0,05$).

Результаты. Величина кардио-респираторной координации, о которой судили по проценту общей дисперсии четырех исходных показателей, объясняемому переменной координации ГК1, в покое и на всех этапах нагрузки не отличалась у пловцов и лыжников (табл. 1).

Таблица 1. Процент общей дисперсии, объясняемый ГК1

Состояние	Пол	Пловцы		Лыжники	
		Mean	(SD)	Mean	(SD)
1. Покой	♂	53,0	(6,0)	55,6	(6,1)
	♀	54,9	(4,7)	56,0	(3,6)
2. Нагрузка до ВП	♂	81,2	(8,8)	79,8	(11,9)
	♀	78,2	(7,9)	80,9	(9,1)
3. Нагрузка до ТРК	♂	77,0	(12,2)	73,5	(8,6)
	♀	70,5	(11,4)	76,9	(12,4)
4. Восстановление 25 Вт	♂	69,2	(8,5)	74,8	(6,0)
	♀	71,2	(6,2)	74,4	(4,2)

Эффекта вида спорта и пола или их взаимодействия с эффектом состояния обнаружено не было. Было выявлено только изменение величины КРК между состояниями, не зависимо от вида спорта и пола. Поэтому дальнейший дисперсионный анализ КРК был проведен в общей группе из 34 спортсменов. В исходном состоянии сидя на велосипеде переменная координации ГК1 объясняет в среднем по всем обследованным спортсменам 55 % общей дисперсии четырех исследуемых показателей. При нагрузке до уровня вентиляторного порога кардио-респираторная координация между легочной вентиляцией, частотой сердечных сокращений и фракционными концентрациями кислорода и углекислого газа в выдыхаемом воздухе увеличивается в среднем до 80 % ($p < 0,01$). При нагрузке после ВП процент общей дисперсии, объясняемой ГК1, а следовательно, координация кардио-респираторных показателей снижается, составляя 74 % ($p < 0,05$). На этапе восстановительной нагрузки при педалировании с мощностью 25 Вт координация не изменяется значимо по сравнению с предыдущей нагрузкой (72 %). При рассмотрении проекций четырех исходных кардио-респираторных показателей на переменную координации ГК1 обнаружен только эффект состояния, связанный с интенсивностью нагрузки ($p < 0,001$ для всех четырех проекций). Его взаимодействие с видом спорта и полом, как и в случае процента общей дисперсии, не было значимо.

В покое с переменной координации ГК1 максимально и в равной степени коррелируют фракционные концентрации кислорода и углекислого газа (0,92). При нагрузке до ВП проекции ЧСС и МОД увеличиваются по сравнению с покоем ($p < 0,01$), при этом проекции всех четырех переменных на ГК1 становятся большими (0,81 – 0,96). Это согласуется с высоким процентом дисперсии (80 %), объясняемым новой переменной координации на этом участке нагрузки и указывает на то, что при интенсивности ниже ВП достигается максимальная координация показателей газообмена, вентиляции и сердечного ритма. Более интенсивная нагрузка (от ВП до ТРК) обеспечивается высокой координацией показателей ЧСС, МОД и FeO₂. При этом снижена корреляция FeCO₂ с ГК1 (0,56; $p < 0,01$). Этап от ВП до ТРК является участком «изокапнической буферизации», когда вследствие усиленного

мышечного метаболизма увеличивается количество лактата в крови, который связывается буферными системами крови, приводя к выделению CO₂ из бикарбонатной буферной системы [5]. Из анализа ГК следует, что фракционная концентрация CO₂ в выдыхаемом воздухе на этом участке не скоординирована с остальными изучаемыми кардиореспираторными переменными. Во время активного восстановления на велоэргометре при педалировании с легкой нагрузкой 25 Вт высоко скоординированы ЧСС, МОД и FeCO₂ (проекция на ГК1 0,91- 0,96). Однако, проекция FeO₂ на переменную координации ГК1 при этом снижена (0,44; $p < 0,01$). На этапе активного восстановления, помимо O₂, затрачиваемого на оксидативный метаболизм в работающих мышцах, происходит окисление недоокисленных продуктов метаболизма. При активном восстановлении накладывается 2 параллельных процесса: центральные команды энергообеспечения при физической нагрузке продолжают координировать кардио-респираторные показатели, однако выпадение FeO₂ из этой координации указывает одновременно на то, что мы наблюдаем этап, следующий за этапом с анаэробным компонентом.

Заключение. В результате нашего исследования установлено, что кардиореспираторная координация изменяется в зависимости от зоны интенсивности нагрузки. Максимальная координация между ЧСС, МОД, FeO₂ и FeCO₂ обнаружена на аэробном этапе нарастающей велоэргометрической нагрузки, минимальная в покое, на участке нагрузки от ВП до ТРК координация снижена за счет FeCO₂, а на этапе активного восстановления она снижена за счет FeO₂. Спортивная специализация (пловцы или лыжники) и половая принадлежность не влияют на величину КРК в разных зонах интенсивности нагрузки. Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042600140-6).

Список литературы.

1. Papadakis Z., Etchebaster M., Garcia-Retortillo S. Cardiorespiratory Coordination in Collegiate Rowing: A Network Approach to Cardiorespiratory Exercise Testing. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13250. DOI: 10.3390/ijerph192013250.
2. Garcia-Retortillo S., Javierre C., Hristovski R., Ventura J.L., Balagué N. Cardiorespiratory Coordination in Repeated Maximal Exercise. *Front Physiol*. 2017;8:387. DOI: 10.3389/fphys.2017.00387.
3. Jamnick N.A., Pettitt R.W., Granata C., Pyne D.B., Bishop D.J. An Examination and Critique of Current Methods to Determine Exercise Intensity. *Sports Med*. 2020;50(10):1729-1756.
4. Кривошеков С.Г., Урюмцев Д.Ю., Гульяева В.В., Зинченко М.И. Кардиореспираторная координация при острой гипоксии у легкоатлетов-бегунов. *Физиология человека*. 2021;47(4):80-90. DOI: 10.31857/S0131164621030085.
5. Poole D.C., Rossiter H.B., Brooks G.A., Gladden L.B. The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *J. Physiol*. 2021;599(3):737-767. DOI: 10.1113/JP279963.

ВЛИЯНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ АОРТЫ И ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫС

В.С. Гусакова*, Т.Н. Зайцева, Л.В. Смаглий, С.В. Гусакова

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

e-mail: gusakova.vs@sssmu.ru

Ключевые слова: стресс, аорта, легочная артерия, сократительная активность, эндотелий-зависимая вазорелаксация

Введение. Неспецифическая стрессорная реакция организма в большей степени проявляется картиной психовегетативного синдрома, важной составляющей которой является активация симпатической нервной системы [1]. Несмотря на обширные данные о роли стресса в патогенезе кардиомиопатий, таких как синдром Такоцубо, вопросы прямого воздействия стрессоров на сократительную функцию сосудов большого и малого кругов кровообращения остаются недостаточно изученными [2]. На сегодняшний день известно, что наиболее важными считаются изменения, охватывающие систему сосудов микроциркуляторного русла миокарда. Нарушения дыхания и трофики кардиомиоцитов, а также нарушения сократительной функции сердца напрямую зависят от полноты работы и структурной целостности микроциркуляторных сосудов [3]. Приспособление сердца под действием стрессоров сопровождается изменениями в различных системах, которые входят в его структуру [4, 5]. Однако, не в полной мере исследованы вопросы, касающиеся прямого воздействия стрессоров на сосудистую систему большого и малого круга кровообращения. Исследование реактивности этих сосудов в условиях стресса различной продолжительности позволит глубже понять механизмы стресс-индуцированной сосудистой дисфункции.

Цель. Исследовать влияние иммобилизационного стресса различной продолжительности (12 и 24 часа) на сократительную активность и эндотелий-зависимую вазорелаксацию аорты и легочной артерии крысы.

Материалы и методы. Исследования проводили на половозрелых самках крыс линии Вистар (общее количество животных 36), разделенных на 3 группы: контроль (без стресса), 12-часовой иммобилизационный стресс и 24-часовой иммобилизационный стресс. Модель стресса создавали путем фиксации животных в положении на спине с помощью пластиковых хомутов без причинения болевых ощущений.

После окончания стресс-воздействия из животных извлекали аорту и легочную артерию. Сократительную активность оценивали на четырехканальной механографической установке Myobath II (World Precision Instruments, Германия) в изотоническом режиме.

Для оценки сократительной активности индуцировали сокращение агонистом $\alpha 1$ -адренорецепторов фенилэфрином (0,01–100 мкМ). Эндотелий-зависимую релаксацию оценивали путем аппликации ацетилхолина (0,01–100 мкМ) на фоне фенилэфрин-индуцированного сокращения. Амплитуду ответов выражали в процентах от сокращения, вызванного гиперкалиевым раствором Кребса (15 мМ для легочной артерии, 30 мМ для аорты) или фенилэфрином (10 мкМ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни и T-критерия Уилкоксона в программе SPSS Statistics 26. Различия считали статистически значимыми $p < 0,05$.

Результаты. Сократительная активность аорты, индуцированная фенилэфрином, была достоверно снижена как после 12-часового, так и после 24-часового стресса, в последнем случае угнетение сократительного ответа на 100 мкМ фенилэфрина было более выраженным. В отличие от аорты, реакция легочной артерии носила разнонаправленный характер: 12-часовой стресс вызывал снижение амплитуды сокращения на низкие концентрации фенилэфрина (0,1 и 1 мкМ), и увеличение амплитуды сокращения на 100 мкМ фенилэфрина, тогда как 24-часовой стресс приводил к значительному ослаблению

сократительного ответа на всем диапазоне концентраций фенилэфрина. Аналогичный эффект наблюдался в эндотелий-зависимой релаксации: под влиянием 12-часового стресса происходило усиление ацетилхолин-индуцированной вазорелаксации аорты и легочной артерии, однако при 24-часовом стрессе вазорелаксация аорты не была изменена, тогда как легочная артерия отвечала снижением вазорелаксирующего эффекта ацетилхолина.

Заключение. Воздействие стресса в течение 12 часов приводит к снижению амплитуды фенилэфрин-индуцированного сокращения аорты, в отличие от легочной артерии, где 12-часовой стресс вызывает дозозависимый характер реакции - снижение сократительной активности на низкие дозы фенилэфрина при усилении ответа на высокие дозы. При 24- часовом воздействии стресса наблюдается снижение фенилэфрин-индуцированного сокращения аорты и легочной артерии. Эндотелий-зависимая вазорелаксация аорты и легочной артерии усиливается после 12- часового воздействия стресса, однако 24- часовой стресс приводит к снижению вазорелаксации на ацетилхолин только легочной артерии. Полученные данные указывают на существование различных адаптационных и патологических механизмов в сосудах большого и малого круга кровообращения в ответ на стресс разной продолжительности, что важно для понимания патофизиологии стресс-индуцированных сердечно-сосудистых нарушений.

Список литературы.

1. Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Миронова Е.В., Долдо Н.М. Психологический стресс и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Клинический случай*. МС. 2022;(23).
2. Boyd B, Solh T. Takotsubo cardiomyopathy: Review of broken heart syndrome. JAAPA. 2020;33(3):24-29. DOI:10.1097/01.JAA.0000654368.35241.fc
3. Мальцева Н.Г., Кравцова И.Л. Влияние стрессорных факторов на состояние сосудов микроциркуляторного русла сердца крыс. *Проблемы здоровья и экологии*. 2013;(3):94-97. DOI.org/10.51523/2708-6011.2013-10-3-19
4. Прокудина Е.С., Горбунов А.С., Казаков В.А., и др. Морфофункциональные аспекты повреждения сердца при иммобилизационном стрессе у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(2):248-257. DOI: 10.1134/S0869813919020110
5. Прокудина Е.С., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. Роль вегетативной нервной системы в стресс-индуцированном повреждении сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(3):88-94. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-88-94

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КОЖИ ПО МАТЕРИАЛАМ КОЖНЫХ ЭКССУДАТОВ И ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

А.А.Денисов¹, Д.С. Загрешенко², В.В. Климов¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

²ГИДУВ - Новокузнецкий филиал ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия
e-mail: denanalex@mail.ru

Ключевые слова: атопический дерматит, ремоделирование кожи, кожное окно, цитокины, электронная микроскопия кожи.

Введение. Атопический дерматит является распространённой хронической болезнью кожи аллергической природы с высоким уровнем IgE, поляризацией цитокиновой регуляции воспаления с повышением хелперных Т-лимфоцитов типов 2 и 22 и развитием ремоделирования кожи [1]. Под ремоделированием понимается обратимая

морфологическая перестройка кожи в связи с активацией инфламмасом, персистенцией аллергического воспаления, высокой частотой мутаций гена филагтрина [2]. Клиническим эквивалентом ремоделирования является лихенификация кожи.

Цель. Оценка локальной иммунной системы и ремоделирования кожного покрова при атопическом дерматите по материалам содержания цитокинов в кожных экссудатах и электронной микроскопии кожи.

Материалы и методы. Обследовано 19 больных атопическим дерматитом обоего пола в возрасте 18-45 лет со стажем болезни не менее пяти лет. Степень тяжести болезни варьировала от лёгкой до среднетяжёлой. Все пациенты получили базисное аллергологическое обследование, включавшее определение общего и специфических антител класса Е и кожные аллергопробы. Среди жалоб, которые предъявляли больные, была лихенификация кожи в разных отделах кожного покрова. Концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18, IL-6 и TNF- α измерялись классическим иммуноферментным методом в экссудатах, полученных по патентованной технологии «кожного окна» [3], стандартизировались с помощью микробиуретового способа и измерялись в пг/мл. Изучение ультраструктуры кожи проводили методом трансмиссионной электронной микроскопии, при этом предварительно взятые образцы ткани кожи фиксировались, отмывались, дегидратировались, заключались в смесь смол [4], после чего готовили ультратонкие срезы по [5]. Полученные препараты просматривали в электронном микроскопе “JEM-100 CXII” (“JEOL”, Япония) с апертурной диафрагмой 25-30 мкм при ускоряющем напряжении 80 кВ. При статистической обработке полученных данных была проверена гипотеза распределения показателей на нормальность путём расчётов коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение отличалось от нормального. В связи с этим в последующем были использованы непараметрические статистические методы анализа данных. Значения параметров были представлены в виде медиан (Me) и квартилей (Q1, Q3). Чтобы оценить статистическую значимость различий значений переменных рассчитывались непараметрический критерий Mann-Whitney, известный как U (сопоставимый с критическим U), а также величина pValue. Для вычисления коэффициента корреляции (ρ) был использован ранговый анализ Spearman. Контролем служили 25 здоровых добровольцев в возрасте 20-35 лет.

Результаты. Данные по содержанию цитокинов отражены в таблице, из которой видно, что концентрации всех исследованных цитокинов достоверно отличаются от показателей в контрольной группе.

Таблица 1 Содержание цитокинов IL-1 β , IL-18, IL-6 и TNF- α в кожном экссудате (Me (Q1-Q3))

Группы	Экссудат «кожного окна»			
	IL-1 β (пг/мл)	IL-18 (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	TNF- α (пг/мл)
Атопический дерматит (n=19)	21,66* (15,23-41,17)	1148* (523,3-1238)	512,8* (450,1-600,7)	5,63* (4,61-10,91)
Контроль (n=25)	7,21 (4,62-9,66)	270,8 (213,7-548,2)	271,1 (173,3-303,3)	1,7 (1,0-2,5)

*Показатели достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$)

При электронной микроскопии кожи при атопическом дерматите по сравнению с контролем отмечены реактивные изменения во всех слоях кожи. Отмечено уменьшение количества клеточных слоев рогового слоя и пластов межклеточных липидов. В сосочковом слое наблюдались явления отека соединительной ткани, утолщение части коллагеновых волокон и инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами с глубокими инвагинациями кариолеммы и многочисленными микроворсинками. В сосочковом и сетчатом слоях отмечено также увеличение числа тканевых базофилов. Они нередко были дегранулированы, с вакуолизацией цитоплазмы и частичной деструкцией митохондрий.

Почти не удавалось найти фибробласты, активно синтезирующие коллагеновые фибриллы, т.к. преобладали стареющие и дегенеративные клетки. Многие коллагеновые волокна были утолщены, гомогенизированы, некоторые утратили поперечную исчерченность. Изменения нервных волокон в коже были незначительными.

Заключение. При исследовании кожи при atopическом дерматите полученные результаты показывают наличие воспалительной активности по материалам провоспалительных цитокинов в кожном экссудате и реактивные изменения слоёв кожи, некоторых клеток (моноклеаров, тканевых базофилов, фибробластов), субклеточных структур (коллагеновых волокон) по материалам электронной микроскопии. Отмеченные цитокиновые и морфологические изменения могут быть расценены как иммунологическая и ультраструктурная основы ремоделирования кожи при atopическом дерматите. Исследование содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18, IL-6 и TNF- α в кожном экссудате в аспекте оценки ремоделирования кожи является оригинальным и никогда ранее не проводившимся. Результаты, полученные при электронной микроскопии кожных срезов, согласовываются с данными литературы [6, 7].

Список литературы

1. Wen H.C., Czarnowicki T., Noda S., Malik K., Pavel A.B., Nakajima S. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:324–8.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.047>.
2. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2014;5(2):1–8. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>.
3. Климов В.В., Кошовкина Т.В., Раткина В.А., Денисов А.А. Способ диагностики аллергического диатеза. Патент на изобретение № 4268130/28-14 от 07.01.1990.
4. Undeen A.H., Vavra J.I. Research methods for entomopathogenic Protozoa. In: L.A. Lacey, ed. *Manual of techniques in insect pathology*. San Diego, 1997;117-151.
5. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. В: Ю.В. Поляков, ред. М., Мир, 1975; 326 с.
6. Chamlin S.L., Kao J., Frieden I.J. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: Changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47. 198–208.
7. Zhang Y.-H., Wang Y., Sun X.-H. et al. Study on ultrastructural manifestation and immunopathology in skin lesions of atopic dermatitis. *J. Clin. Dermatology.* 2003; 10.115-119.

ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ЭКРАНИРОВАНИЯ НА ДИНАМИКУ ПРИРОСТА МАССЫ ТЕЛА У КРЫС

Э.Р. Джелдубаева*, Л. Э. Назырова, Д. А. Борисенко

*Институт биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия
email: linanazyirova081003@gmail.com*

Ключевые слова: электромагнитное экранирование, масса тела, крысы.

Введение. Проблема влияния факторов различной природы на динамику набора прироста массы тела является актуальной в клинической медицине и экспериментальной биологии. В последние годы внимание исследователей привлекают физические факторы, влияющие на динамику прироста массы тела прямым или опосредованным образом, в том числе роль естественных электромагнитных полей (ЭМП) в регуляции метаболизма [1]. В исследовании [2] на эмбриональном развитии крыс отмечено, что воздействие ЭМП может влиять на уровни нейротрофических факторов и темпы роста у потомков. На сегодняшний

день отсутствуют комплексные экспериментальные исследования, оценивающие влияние электромагнитного экранирования (ЭМЭ) на динамику прироста массы тела, однако их изучение может способствовать расширению представления о роли электромагнитных полей в периоде постнатального развития животных и человека.

Цель. Оценить влияние воздействия ЭМЭ на динамику прироста массы тела у крыс на различных этапах постнатального развития, в частности в младенческом, ювениальном, перипубертатном и подростковом периодах.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на крысах линии Wistar обоего пола. Общая выборка составила 27 крыс. Животные были разделены на две экспериментальные группы: контроль (К) – 11 крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария; электромагнитное экранирование (ЭМЭ) – 16 крыс, с рождения находившихся под электромагнитным экранированием (коэффициент экранирования постоянной компоненты магнитного поля по вертикальной составляющей – 4,4 раза, по горизонтальной – 20 раз; экспозиция 23 часа/сутки) [3]. Все животные содержались вместе с матерями до стандартного возраста отъема (21–28 дней), после чего были размещены в групповых клетках. Все особи имели свободный доступ к корму и воде. Эксперимент проводили в соответствии с международными этическими нормами. Массу тела измеряли индивидуально для каждого животного в следующие ключевые возрастные точки, соответствующие различным этапам развития (1): 17 день – конец младенческого периода (*Infantile*); 25 день – ювенильный период (*Juvenile*); 36 день – начало перипубертатного периода (*Peripubertal*); 47 день – конец перипубертатного периода; 61 день – поздний подростковый возраст / начало взрослого периода (*Adolescents/Emerging adulthood*) [4].

Результаты. Проведенный анализ относительного прироста массы тела крыс, рассчитанного как отношение массы к исходным фоновым значениям, показал выраженное влияние хронического ЭМЭ на темпы постнатального развития животных. В младенческом периоде (71-й день) коэффициенты прироста в контрольной и экспериментальной группах были одинаковыми, что отражает лишь естественный рост новорождённых и свидетельствует об отсутствии достоверных различий на раннем этапе развития. Начиная с ювенильного периода (25-й день), стали проявляться первые значимые отличия. У контрольных крыс масса тела увеличивалась в среднем в 2,5–3,8 раза по сравнению с фоновыми значениями, тогда как у животных, находившихся в условиях ЭМЭ, — лишь в 1,2–1,6 раза. Это указывает на заметное замедление темпов прироста массы тела в данном периоде. В перипубертатный период (36-й день) различия усиливались. У контрольных животных коэффициент прироста составлял 3,4–5,8, что отражает закономерный скачок массы в условиях нормального развития. В то же время у животных из группы ЭМЭ прирост ограничивался диапазоном 2,2–3,9, что существенно ниже показателей контрольной группы. Таким образом, именно на этом этапе формируется устойчивая тенденция к отставанию в наборе массы тела у животных под воздействием ЭМЭ.

К концу перипубертатного периода (47-й день) расхождения достигали максимальных значений для данного этапа развития. Контрольные животные увеличили массу тела в среднем в 5,6–8,6 раза, тогда как крысы из группы ЭМЭ — в 2,5–4,8 раза. Это означает, что темпы набора массы у животных, находившихся в условиях ЭМЭ, были примерно в два раза ниже по сравнению с контролем. В подростковом возрасте (61-й день) наблюдалось наиболее выраженное и устойчивое расхождение между группами. У контрольных крыс коэффициент прироста составлял 7,7–13,1, что соответствует физиологическим показателям для данного этапа развития. У животных группы ЭМЭ прирост оставался в пределах 3,0–7,7, то есть почти в два раза меньше контрольных значений.

Заключение. Таким образом, хроническое воздействие электромагнитного экранирования с раннего постнатального периода не оказывало заметного влияния на массу тела в младенчестве, однако начиная с ювенильного периода сопровождалось значительным замедлением темпов прироста массы тела. В дальнейшем эта тенденция

усиливалась и достигала максимальной выраженности в перипубертатном и подростковом периодах, что указывает на пролонгированный эффект ЭМЭ на процессы роста и метаболической регуляции.

Список литературы

1. Hamedani B.G., Goliaei B., Shariatpanahi S.P., Nezamtaheri M. An overview of the biological effects of extremely low frequency electromagnetic fields combined with ionizing radiation. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2022;172:50-59. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2022.04.008.
2. DastAmooz S. Broujeni S.T., Sarahian N. A primary study on rat fetal development and brain-derived neurotrophic factor levels under the control of electromagnetic fields. *J Public Health Afr*. 2023;14(6):23-47. DOI: 10.4081/jphia.2023.2347.
3. Темурьянц Н.А., Костюк А.С., Туманянц К.Н. Электромагнитное экранирование изменяет поведение крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2015;65(2):222.
4. Ghasemi, A., Jeddi, S., & Kashfi, K. The laboratory rat: Age and body weight matter. *EXCLI Journal*. 2021;20:1431–1445.

ГОРМОНЫ СТРЕССА У КОМБАТАНТОВ

А.В. Диденко ^{1*}, П.Ю. Лебедева ¹, Л.А. Левчук ¹, Н.А. Бохан ¹

¹. НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, г. Томск, Россия

e-mail: moon_cat2000@mail.ru

Ключевые слова: комбатанты, кортизол, ДГЭАС, гормоны стресса, стрессовая устойчивость

Введение. Проблема здоровья комбатантов в долгосрочной перспективе после боевого психического стресса остается недостаточно изученной, особенно в контексте биопсихосоциального подхода. При этом в настоящее время наша страна особенно нуждается в разработке методов лечения и реабилитации ветеранов боевых действий, так как их число неуклонно растет. Расстройства, наблюдаемые у комбатантов, охватывают нейробиологическую дисрегуляцию, психологическую дисфункцию и социальную дезадаптацию. Кортизол играет ключевую роль в реакциях на стресс. Увеличение его уровня обычно связано с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в ответ на стрессовые факторы. В противовес кортизолу, дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭАС) имеет антикатаболическое действие. Снижение уровня ДГЭАС может быть связано с истощением ресурсов организма и нарушением функций надпочечников. Низкий уровень ДГЭАС снижает защиту от нейротоксичности кортизола, способствуя развитию психопатологии.

Цель. Установление возможной роли кортизола и ДГЭАС в формировании психопатологий у комбатантов.

Материалы и методы. Для осуществления исследования был проведен набор 35 пациентов-участников СВО. Группу контроля составили 36 психически и соматически условно здоровых мужчин, соответствующих по возрасту основной группе. Средний возраст пациентов составил 38 лет, участников группы контроля – 36 лет. Исследование гормональных уровней провели с учетом возрастного фактора: мужчин разделили на 2 группы: молодого (до 39 лет) и зрелого возраста (старше 40 лет) в соответствии с литературными данными о возрастных изменениях значений ДГЭАС. Кровь для исследований брали утром натощак, в качестве исследуемого материала использовалась сыворотка крови. Определение концентрации кортизола и ДГЭАС осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов производства ЗАО «Алкор Био». Количественную оценку результатов анализа проводили на мультимодальном микропланшетном ридере Thermo Scientific Varioskan LUX (ЦКП

«Медицинская геномика», Томский НИМЦ). Статистическую обработку проводили с использованием пакета стандартных программ SPSS с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. Исследование содержания кортизола в группах пациентов и психически здоровых лиц как молодого, так и зрелого возраста выявило незначительно повышенные уровни данного гормона стресса у пациентов (326,5 (265,05-402,48) нмоль/л у молодых и 276,5 (203,7-399,8) нмоль/л у зрелых пациентов против 336,2 (281,35-347,25) нмоль/л у молодых и 298,9 (250,95-338,55) нмоль/л у зрелых психически здоровых лиц, $p>0,05$). Содержание ДГЭАС у комбатантов молодого возраста составило 2,32 (1,82-2,83) мкг/мл, что статистически значимо ниже значений молодых психически здоровых лиц (2,65 (2,36-2,88) мкг/мл, $p=0,037$). В группе мужчин зрелого возраста нами не были получены значимые различия по уровню ДГЭАС, содержание данного гормона у пациентов незначительно снижено по сравнению с контролем (1,47 (0,72-1,69) и 2,14 (1,28-2,55) мкг/мл, $p=0,207$). Соотношение кортизол/ДГЭАС, маркер стрессовой устойчивости, у комбатантов выше контрольных значений. Кортизол/ДГЭАС у пациентов молодого возраста статистически значимо выше аналогичного значения здоровых лиц (0,044 (0,034-0,078) и 0,034 (0,0000-0,0048), $p=0,01$). У комбатантов зрелого возраста данное соотношение незначительно выше соответствующего контрольного значения (0,086 (0,044-0,14) и (0,046 (0,042-0,089), $p=0,308$). Высокие значения соотношения кортизол/ДГЭАС связывают с депрессией, агрессивностью и высоким уровнем тревожности.

Содержание кортизола у молодых пациентов было несколько выше, чем у пациентов зрелого возраста ($p>0,05$), хотя нет подтвержденных литературных данных о взаимосвязи изменения его уровня с возрастом. Содержание ДГЭАС у молодых пациентов значимо выше, чем у более старших пациентов ($p=0,02$), что согласуется с литературными данными о его снижении с возрастом. В сравнении соотношения кортизол/ДГЭАС у молодых и зрелых пациентов нами были выявлены статистические различия на уровне тенденции, что пока не дает нам право отклонять или принимать гипотезу об их значимости. У молодых пациентов и участников соответствующей группы контроля был выявлен незначительно повышенный уровень кортизола ($p>0,05$) и значимые различия по ДГЭАС ($p=0,004$).

Вывод. Проведенное исследование подчеркивает взаимосвязь гормонального дисбаланса с психопатологическими состояниями у комбатантов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки персонализированных методов коррекции, учитывающих возрастные и нейроэндокринные особенности, для улучшения реабилитационных программ. Для того, чтобы однозначно утверждать об эффективности или, наоборот, неэффективности использования этих гормонов для диагностических целей, необходимо продолжение исследований с расширением объема данных. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-25-00230 «Психические расстройства, связанные с участием в боевых действиях: клинические и реабилитационные аспекты».

Список литературы.

1. Петрова К.В. Изучение влияния индекса ДГЭАС/кортизол на процессы ускоренного старения организма. *Международный студенческий научный вестник*. 2023;(2):<https://eduherald.ru/ru/article/view?id=21273>.
2. Епимахова Е.В., Левчук Л.А., Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Старостенко Н.А., Лизура И.В., Бохан Н.А. Гормоны стресса у мужчин, профессиональная деятельность которых носит офисный или чрезвычайный экстремальный характер. *Якутский медицинский журнал*. 2019;(2):20-23. DOI: 10.25789/YMJ.2019.66.05
3. Yehuda R., Brand S.R., Golier J.A., Yang R.K. Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Sep;114(3):187-93. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00801.
4. Фастовцов Г.А. Структура диссомнических расстройств у комбатантов. *Российский психиатрический журнал*. 2010;1:68-73.
5. Иванова С.А., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Бойко А.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные

биологические маркеры. Новосибирск, Изд-во СО РАН. 2018;199. ISBN 978-5-7692-1590-2

6. Иванова С.А., Тощакова В.А., Бохан Н.А. Гормональные факторы в регуляции агрессии. Томск. НИИ ПЗ Сибирского отделения РАМН. 2014;108.
7. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса. *Физиология человека*. 2014; 40(2):123.

ЭФФЕКТЫ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА АКТИВНОСТЬ ЦИТРАТСИНТАЗЫ В БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ МЫШЕЙ

Дьякова Е.Ю.*, Юнь Юйфэнь

*Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск,
Россия*

e-mail: adyakova@yandex.ru

Ключевые слова: физические нагрузки, бурая жировая ткань, мышцы, цитратсинтаза

Введение. Бурая жировая ткань (БЖТ) играет ключевую роль в энергетическом обмене человека, поскольку содержит большое количество митохондрий, отвечающих за терморегуляцию организма и профилактику развития ожирения. В настоящее время накоплено всё больше данных, свидетельствующих о тесной взаимосвязи между митохондриальной дисфункцией и развитием инсулинорезистентности, особенно при сахарном диабете 2 типа. Цитратсинтаза (CS) – ключевой митохондриальный фермент, активность которого коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину. Нарушение соотношения между окислительным потенциалом митохондрий и гликолитической способностью клеток рассматривается как один из ключевых механизмов формирования инсулинорезистентности [1]. Активность CS повышается в ответ на стимуляцию инсулином, однако этот эффект значительно снижен в клетках пациентов с диабетом. Ряд исследований показал, что при длительных физических тренировках уровень инсулина в плазме крови снижается, тогда как активность CS возрастает приблизительно на 40–45 % и сохраняется даже после завершения тренировочного периода. Таким образом, физическая активность может рассматриваться как независимый и эффективный стимулятор активности цитратсинтазы [2]. Помимо типа, продолжительности и интенсивности тренировок, всё больше внимания уделяется времени суток, в которое выполняются физические упражнения, как важному фактору, влияющему на физиологические реакции организма. Циркадные ритмы представляют собой ключевой механизм регуляции гомеостаза, контролирующий широкий спектр геномных и метаболических процессов практически во всех типах клеток. Колебания физической работоспособности в течение суток сопровождаются изменениями метаболических эффектов тренировок, зависящих от времени их проведения. Оптимальное время выполнения физических упражнений может значительно усиливать их положительное влияние на обмен веществ [3]. Известно, что у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа для достижения адекватного контроля гликемии требуются более высокие дозы инсулина по сравнению с молодыми пациентами [4]. Тем не менее, влияние времени проведения физических тренировок на активность митохондриальных ферментов до настоящего времени не изучалось.

Цель. Оценка влияния времени выполнения физических упражнений на активность цитратсинтазы в бурой жировой ткани молодых и возрастных мышей, получавших стандартную и высокожировую диету.

Материалы и методы. В эксперименте использовали мышей двух возрастных групп (молодые и возрастные), которых содержали на стандартной (Std) или высокожировой (HFD) диете. Животные были разделены на контрольную и тренировочную группы. Тренировочная группа проходила программу бега на колесе в течение 8 недель. После

завершения эксперимента из бурой жировой ткани (БЖТ) были выделены общие белковые экстракты. Уровень экспрессии цитратсинтазы (CS) определяли методом вестерн-блоттинга, а интенсивность полос количественно оценивали с помощью программы для анализа изображений. Статистическая обработка данных проводилась с использованием трёхфакторного дисперсионного анализа (3-way ANOVA), где факторами выступали возраст, тип питания и физическая активность. Для множественных сравнений применялся пост-хок тест Тьюки. Значимость различий принималась при $p < 0,05$.

Результаты. На рисунке 1 представлена активность цитратсинтазы (CS) в бурой жировой ткани (БЖТ) у различных экспериментальных групп мышей. Полученные результаты демонстрируют, что физические упражнения способствовали значительному повышению активности CS в БЖТ мышей с экспериментальной моделью сахарного диабета, особенно при высокожировом питании, по сравнению с контрольными животными. У молодых мышей, получавших высокожировую диету (HFD), активность CS увеличилась приблизительно на 67 % ($p = 0,004$), тогда как у возрастных животных — примерно на 53 % ($p = 0,03$). При стандартном питании различия между тренировочной и контрольной группами были менее выраженными и статистически не достигали уровня значимости.

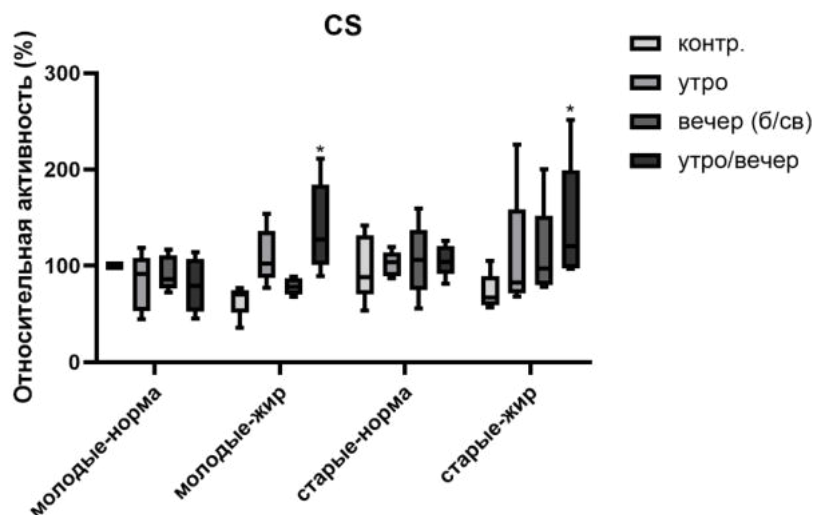


Рисунок. 1. Влияние физических упражнений на активность цитратсинтазы (CS) в БАТ

Заключение. Результаты настоящего исследования показывают, что физические упражнения существенно повышают активность цитратсинтазы (CS) в бурой жировой ткани (БАТ) мышей, что свидетельствует о том, что физическая нагрузка может способствовать улучшению метаболической функции за счёт стимуляции биогенеза митохондрий. Примечательно, что повышение активности CS под влиянием физических упражнений было более выраженным у животных, получавших высокожировую диету, что указывает на способность физической активности частично компенсировать митохондриальную дисфункцию, обусловленную избыточным потреблением липидов. Кроме того, установлено, что время выполнения физических упражнений оказывает значительное влияние на выраженность их метаболического эффекта. У мышей, выполнявших чередующиеся утренние и вечерние тренировки, активность CS была выше, чем у животных, тренирующихся в одно и то же время суток, что, вероятно, отражает циркадианно-зависимую динамику митохондрий. Известно, что гены, регулирующие циркадные ритмы, влияют на морфологию митохондрий, энергетический обмен и активность комплексов окислительного фосфорилирования (OXPHOS). Следовательно, взаимодействие между физической активностью и циркадными ритмами может совместно определять метаболический статус БАТ. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, показавших, что физические упражнения повышают

активность митохондриальных ферментов и чувствительность к инсулину в бурой жировой ткани [5]. Кроме того, исследования, посвященные тренировкам на выносливость, показали, что 12-недельный курс непрерывных занятий приводит к увеличению уровня CS как у молодых, так и у пожилых людей, при этом более выраженные изменения наблюдаются у лиц старшего возраста [6]. В нашем исследовании, напротив, более молодая группа продемонстрировала более высокую метаболическую реактивность на физическую нагрузку, что позволяет предположить, что возраст может быть важным фактором, определяющим степень митохондриальной адаптации к тренировкам.

Список литературы

1. Simoneau J.-A., Kelley D. E. Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. *Journal of applied physiology*. 1997;83(1):166-171.
2. Fernström M., Tonkonogi M., Sahlin K. Effects of acute and chronic endurance exercise on mitochondrial uncoupling in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2004;554(3):755-763.
3. Sato S., Basse A. L., Schönke M., Chen S., Samad M., Altıntaş A., Laker R. C., Dalbram E., Barrès R., Baldi P. Time of exercise specifies the impact on muscle metabolic pathways and systemic energy homeostasis. *Cell metabolism*. 2019;30(1):92-110. .
4. Henry R. R., Mudaliar S., Chu N., Kim D., Armstrong D., Davis T. T., An B., Reinhardt R. R. Young and elderly type 2 diabetic patients inhaling insulin with the AERx insulin diabetes management system: A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43(11):1228-1234.
5. De las Heras N., Klett-Mingo M., Ballesteros S., Martín-Fernández B., Escribano Ó., Blanco-Rivero J., Balfagón G., Hribal M. L., Benito M., Lahera V. Chronic exercise improves mitochondrial function and insulin sensitivity in brown adipose tissue. *Frontiers in physiology*. 2018;9: 1122.
6. Murias J. M., Kowalchuk J. M., Ritchie D., Hepple R. T., Doherty T. J., Paterson D. H. Adaptations in capillarization and citrate synthase activity in response to endurance training in older and young men. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2011;66(9):957-964.

ИММУНОТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР МОДУЛЯЦИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Н.А. Ермак*, М.Н. Стахеева, Е.И. Ливанос, А.А. Мальцева, Л.А. Коломиец

НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

e-mail: ermaknaonco@gmail.com

Ключевые слова: рак эндометрия, иммунотаргетная терапия, онкоиммунология, ингибиторы контрольных точек

Введение. Рак эндометрия (РЭ) является одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире. В России по состоянию на 2023 год рак тела матки является третьим по частоте (8%) раком среди женского населения [1]. Отмечается непрерывный рост заболеваемости и распространенности рака эндометрия, а также смертности от него [2]. Приблизительно 75% случаев РЭ диагностируется на ранней стадии и подвергается противоопухолевому лечению [3], однако, основной причиной смертности РЭ, как и других злокачественных новообразований, является прогрессирование заболевания. Женщины с РЭ обычно подвергаются хирургическому лечению и, при наличии показаний, облучению в сочетании со стандартной химиотерапией первой линии – комбинацией карбоплатина и паклитаксела [4]. Для пациенток с рецидивом заболевания после оперативного лечения и с метастатическим РЭ ответ на системную терапию комбинацией карбоплатина и

паклитаксела достигается в 40–62%, а ожидаемая общая выживаемость составляет от 13 до 29 месяцев [4]. В настоящее время отсутствует консенсус в отношении наиболее подходящих методов лечения для 2-й и 3-й линии терапии. Если для пациенток с MSI-H и dMMR показал свою эффективность пембролизумаб в монорежиме, то для пациенток со стабильным статусом (MSS), которые составляют 70% от общего числа больных с РЭ, данная схема оказалась малоэффективна. Таким образом, остается неудовлетворенной важная медицинская потребность в лечении пациенток с прогрессирующим MSS РЭ [5]. Иммунотаргетная терапия (ИТТ), включающая ингибитор контрольных точек иммунного ответа пембролизумаб и таргетный препарат ленватиниб, блокирующий тирозинкиназы рецепторов, является основной стратегией лечения прогрессирующего РЭ с профицитом системы репарации (pMMR) и MSS [6]. Поскольку иммунологические механизмы вовлечены в реализацию терапевтических эффектов пембролизумаба и ленватиниба, то, вероятно, данные препараты могут модулировать состояние иммунной системы пациенток в ходе проводимой терапии, в частности вызывая изменения морфофункционального статуса лимфоцитов периферической крови, которые являются основным плацдармом для реализации действия ИТТ. Понимание механизмов, лежащих в основе данных изменений важно для повышения эффективности лечения.

Цель. Изучить влияния иммунотаргетной терапии на морфофункциональный статус лимфоцитов у пациенток с раком эндометрия на разных этапах проводимого лечения.

Материалы и методы. В исследование вошли 10 пациенток с прогрессирующим на фоне проведенного ранее конвенционального лечения (экстирпация матки с придатками, химиотерапия по схеме: карбоплатин + паклитаксел AUC5, в среднем 5 курсов) РЭ I-IV (T1-4N0-2M0-1) стадии, с pMMR и MSS, получившие иммунотаргетную терапию, представляющую собой комбинацию анти-PD-1 моноклонального антитела пембролизумаба (БИОКАД, Россия) и мультикиназного ингибитора ленватиниба (EISAI, Япония). Терапию проводили по схеме: пембролизумаб 200 мг внутривенно 1 раз в 3 недели + ленватиниб 20 мг перорально 1 раз в сутки (21-дневные циклы). В качестве контрольной группы выступили 20 пациенток с впервые диагностированным РЭ до начала противоопухолевого лечения. Материалом для исследования стала венозная гепаринизированная кровь, взятая у больных на разных этапах терапии: у пациенток с впервые диагностированным РЭ – до начала противоопухолевой терапии; у пациенток с прогрессирующим РЭ – до начала применения ИТТ, спустя 2 месяца ИТТ и спустя 6 месяцев ИТТ. Для оценки популяционного состава клеток лимфоцитарного ряда периферической крови использовали метод проточной цитометрии. Для оценки цитотоксической активности лимфоцитов, выделенных из периферической крови, по отношению к клеткам опухоли эндометрия использовался МТТ-тест.

Результаты. Для начала нами было исследовано, в какой степени эффекторы терапевтического действия пембролизумаба и ленватиниба подвергаются влиянию опухолевой прогрессии и противоопухолевого лечения при РЭ (рисунок 1А). Наблюдаемое у пациенток с прогрессированием РЭ увеличение экспрессии PD-1 как на поверхности лимфоцитов в общем пуле ($p < 0,05$), так и на CD8⁺ цитотоксических лимфоцитах ($p < 0,05$), по сравнению с пациентками с впервые диагностированным РЭ, определяет их как мишени для атаки PD-L⁺опухолевыми клетками, следствием чего является анергия или апоптоз клеток иммунной системы. Также в группе пациенток с прогрессирующим РЭ наблюдается увеличение доли терминально дифференцированных эффекторов с фенотипом CD45RA⁺CD62L⁻ ($p < 0,05$) и CD45RA⁺CD27⁺CD28⁻ ($p < 0,05$), которые рассматривают как конечный этап развития лимфоцитов. Вероятно, возрастание количества клеток, находящихся на этапе завершения функционирования, и одновременное снижение клеток центральной памяти (CD45R0⁺CCR7⁺, $p < 0,05$), определяющих возможность быстрой индукции иммунного ответа, возникающее в случае прогрессирующего РЭ, является неблагоприятным фактором противоопухолевой защиты. Далее нами было исследовано, какие изменения популяционной структуры лимфоцитов происходят в ходе проводимой

ИТТ (рисунок 1В). Отмеченное при проведении ИТТ уменьшение количества PD-1⁺лимфоцитов, в том числе, и PD-1⁺CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов ($p<0,05$), по-видимому, обусловлено связыванием данной молекулярной мишени с моноклональным антителом – пембролизумабом. Клиническое значение отмеченного феномена заключается в том, что при проведении ИТТ снижается доля лимфоцитов, потенциально подверженных воздействию молекулы PD-L, экспрессируемой опухолевыми клетками или ОАМ, что в целом может быть связано с отменой иммуносупрессирующего влияния опухоли и с увеличением цитотоксического действия лимфоцитов, отражаемого в показателях эффективности ИТТ. Спустя 2 месяца от начала терапии наблюдается увеличение экспрессии PD-1 на поверхности лимфоцитов более чем в 3 раза по сравнению с его экспрессией до начала ИТТ ($p<0,05$). Поскольку экспрессия PD-1 это относительная величина, то данное изменение может быть связано с установленным ранее снижением количества экспрессирующих эту молекулу лимфоцитов, остаются клетки, ещё не связанные с пембролизумабом на поверхности которых PD-1 сверхэкспрессирован. Также было исследовано изменение функциональной активности лимфоцитов периферической крови в зависимости от длительности, проводимой ИТТ (рисунок 1С). Проведение ИТТ на ранних этапах приводило к снижению индекса цитотоксичности лимфоцитов в 1,53 раза, не достигшему уровня статистической значимости. Однако к 6-ти месяцам терапии индекс цитотоксичности возрастал на 183% ($p<0,05$) относительно сниженного уровня и приближался к значениям у пациенток с впервые диагностированным РЭ. Данный факт может свидетельствовать о супрессирующем влиянии предшествующей терапии на функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Длительное применение ИТТ приводит к увеличению цитотоксической активности лимфоцитов, вплоть до значений, соответствующих пациентам с впервые диагностированным РЭ.

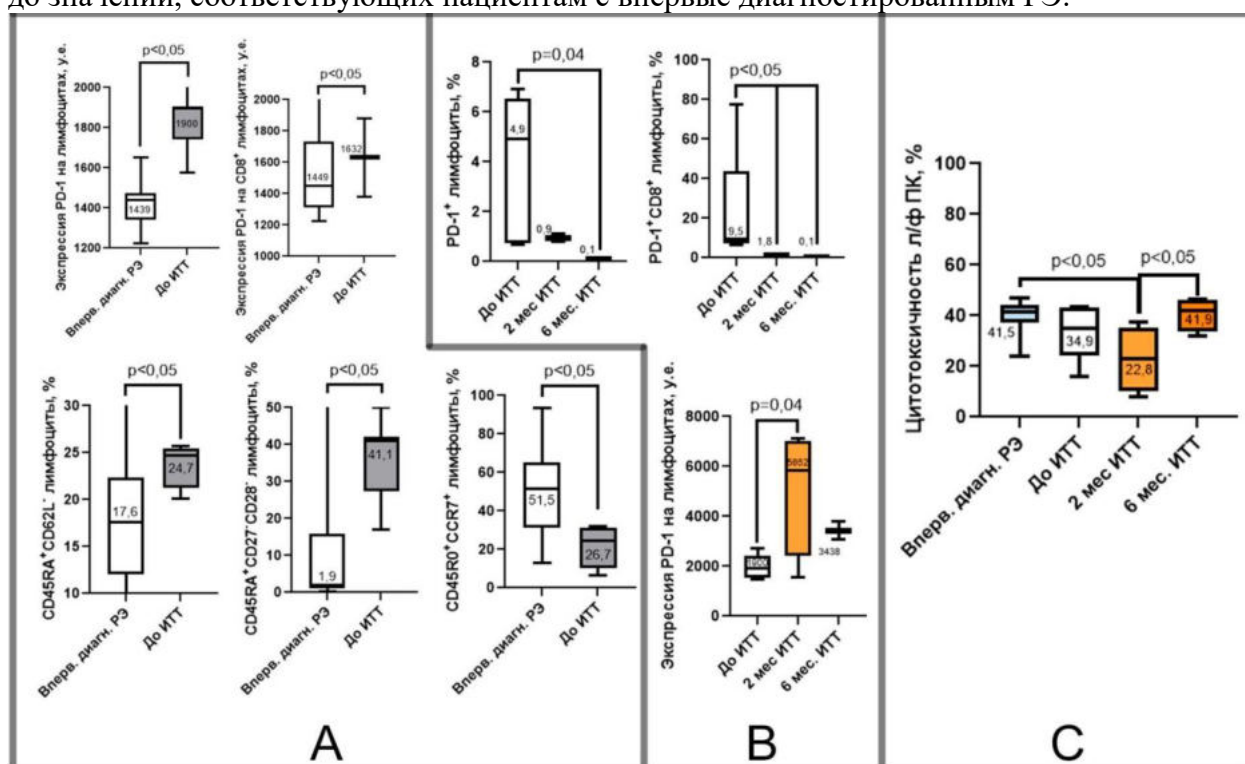


Рисунок 1. Изменение морфофункционального состояния лимфоцитов у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия в ходе проводимой иммунотаргетной терапии. А - изменение популяционного состава лимфоцитов при прогрессировании заболевания; В - изменение популяционного состава лимфоцитов в динамике проводимой терапии; С - изменение функциональной активности лимфоцитов в динамике проводимой терапии

Заключение. Иммунотаргетная терапия приводит к восстановлению сниженной на фоне прогрессирования и конвенционального лечения противоопухолевой активности лимфоцитов у пациентов с MSS/pMMR раком эндометрия.

Список литературы.

1. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. илл. 276 с.
2. Morice P., Leary A., Creutzberg C., Abu-Rustum N., Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387(10023):1094-1108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0.
3. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J. Clin.* 2013;63(1):11-30. DOI: 10.3322/caac.21166.
4. Koh W., Abu-Rustum N.R., Bean et. al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 2025;16(2):170-199. DOI:org/10.6004/jnccn.2018.0006.
5. McMeekin S., Dizon D., Barter J. et.al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2015;138(1):18-23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.026.
6. Makker V., Colombo N., Herráez et. al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16):2904-2910. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330.

**ПРОЛИФЕРАЦИЯ РАЗНЫХ ТИПОВ КЛЕТОК ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ
НАНОСЕКУНДНЫМИ МИКРОВОЛНОВЫМИ ИМПУЛЬСАМИ**

Л.П. Жаркова^{1,2*}, А.В. Самойлова^{1,3}, А.А. Гостюхина^{2,4}, В.М. Мочалова²,
М.А. Большаков^{1,2}

¹ФГУН «Институт сильноточной электроники» СО РАН, г. Томск, Россия

²ФГАОУВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия
e-mail: Zharkova_lubov@mail.ru

Ключевые слова: наносекундные микроволновые импульсы, пролиферация, стволовые клетки, опухолевые клетки, спленоциты

Введение. Число направлений применения стволовых клеток для восстановления поврежденных тканей, создания и восстановления костной ткани в стоматологии и ортопедии, улучшения структуры кожи, в лечении онкологических заболеваний активно растет [1]. Все это свидетельствует о большом потенциале исследований в области создания методов, направленных на управление пролиферативным потенциалом клеток в культуре. Обычно для регулирования деления клеток используются дорогостоящие и труднодоступные специализированные питательные среды, требующие высокого уровня стерильности и оборудования. Поэтому предпочтительнее использовать бесконтактные физические методы воздействия на пролиферацию клеток в культуре, растущих на привычных средах. Для управления состоянием целого ряда клеток и тканей определенные успехи достигнуты в области применения наносекундных микроволновых импульсов (ИПМИ) [2, 3]. При малых длительностях импульсов (нс) такое излучение имеет высокую напряженность электрического поля в каждом импульсе, что

обеспечивает нетепловой характер воздействия. Кроме того, известно, что в зависимости от типа клеток и уровня метаболизма клеток их чувствительность к внешним воздействиям сильно отличается и для каждой культуры клеток необходимо подобрать воздействие оптимально стимулирующее или ингибирующее клеточное деление. В случае использования ИПМИ есть возможность широкого варьирования параметрами излучения, такими как частота повторения импульсов, интенсивность поля в импульсе, количество сеансов и число импульсов. Важно подобрать такие режимы, при которых пролиферация опухолевых клеток будет ингибироваться, стволовых – стимулироваться, а остальные клетки не будут реагировать на воздействие.

Цель. Сравнить эффекты воздействия наносекундных ИПМИ на пролиферацию разных типов стволовых клеток, клеток опухоли и спленоцитов.

Материалы и методы. В качестве источника импульсно-периодического МКВ-излучения использовался разработанный и изготовленный в Институте сильноточной электроники СО РАН импульсный магнетронный генератор (несущая частота 10 ГГц, длительность импульса 100 нс, пиковая плотность потока мощности 140 Вт/см^2 , частота повторения импульсов 13 Гц). В работе использованы стволовые клетки лабораторных крыс Wistar: культура моноклеарных клеток костного мозга (ККМ), выделенных из бедренной кости лабораторных крыс и культура клеток, выделенных из жировой ткани (жтСК). Подсчет стволовых клеток проводился на микроскопе Optica XDS-2SFL (Италия). Во всех случаях эффект оценивался через 72 часа после облучения.

Результаты. Проведенные эксперименты показали, что 4000 микроволновых импульсов с частотой повторения 13 Гц способно стимулировать пролиферацию стволовых клеток ККМ (на $35,7\% \pm 9,4\%$) (рис.1). Если не менять интенсивность воздействия (140 Вт/см^2) и частоту повторения импульсов (13 Гц), а только снизить количество воздействующих импульсов с 4000 до 50, то эффект стимуляции пролиферации стволовых клеток не только сохраняется, но и растет. Так, после облучения стволовых клеток ККМ 50 импульсами показатели пролиферации увеличивалась на $83,8\% \pm 29\%$ по сравнению с контролем, а в случае СК из жировой ткани - на $26\% \pm 1,8\%$ (рис.1).

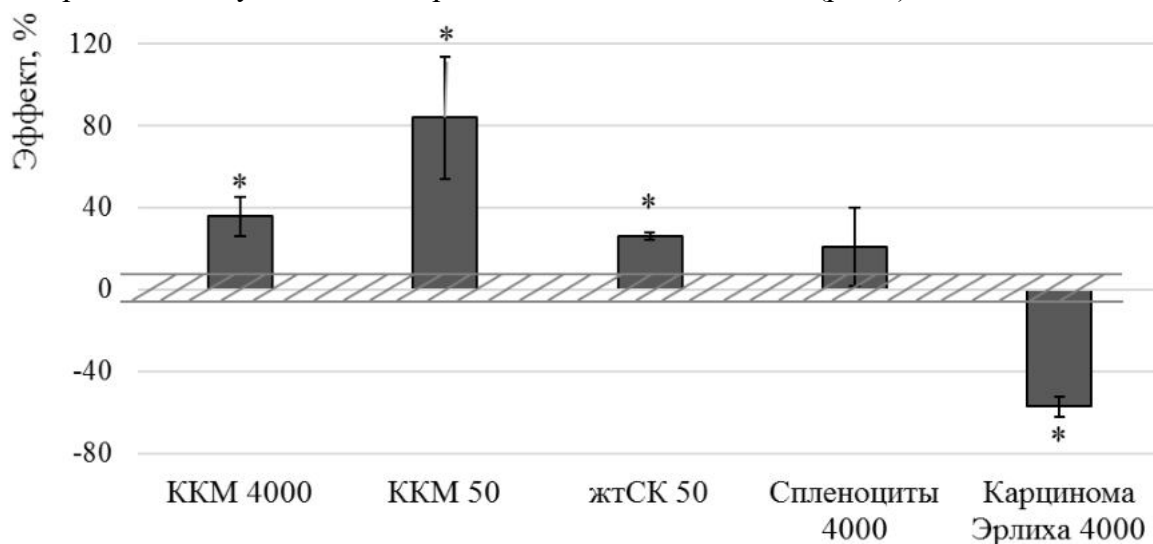


Рисунок 1 – Влияние ИПМИ (10ГГц, 50 и 4000 импульсов, частота повторения импульсов 13 Гц, 140 Вт/см^2) на пролиферацию клеток костного мозга (ККМ) и жировой ткани (жтСК), спленоцитов и опухолевых клеток карциномы Эрлиха. Эффект изменения пролиферации выражен в процентах, относительно контрольных групп (заштрихованная область). * - отличия показателя статистически значимы по сравнению с контрольной группой при $p \leq 0.05$

Ранее было показано, что воздействие ИПМИ с аналогичными режимами на другие типы клеток иначе влияет на скорость деления клеток. В работе Булдакова с соавт. [4] использовались клетки карциномы в асцитном варианте (поддерживаемые на мышах линии C57Bl6), клетки селезенки интактных мышей линии C57Bl6, пролиферация

которых оценивалась по включению в ДНК клетки НЗ-тимидина с использованием β-счетчика. В работе показано, что воздействие 4000 микроволновых импульсов с частотой 13 Гц способно существенно (на $57\% \pm 4,9\%$) снижать пролиферацию опухолевых клеток карциномы Эрлиха (Булдаков М.А., 2007). В то же время, воздействие с тем же режимом не влияло на пролиферацию спленоцитов [4]. Таким образом, при сопоставлении воздействия с одним и тем же режимом ИПМИ на разные типы клеток (опухолевые и не опухолевые клетки) установлены разные эффекты (рис.1). В самом общем виде нетепловой механизм действия наносекундных импульсов на пролиферацию клеток может быть сведен к активации сигнальных систем клетки или белков, отвечающих за стимуляцию или ингибирование пролиферации. Ключевую роль в передаче сигналов внутрь клетки играют мембранные рецепторы, чувствительность и работоспособность которых напрямую зависит от их окружения (состояния липидов, уровня мембранного потенциала, Ca^{2+} -зависимых процессов на поверхности клеток). Известно, что ионы Ca^{2+} могут взаимодействовать с поверхностью клеточной мембраны, участвуя в регуляции активности ионных каналов и поддержании мембранной возбудимости, а также играют ключевую роль в клеточных сигнальных процессах, взаимодействуя с белками и вызывая изменения функционального состояния клетки. Еще в 1980 году У.Р. Эйди было установлено, что степень связывания Ca^{2+} в примембранном слое изменяется после воздействия модулированных низкими частотами (6-25 Гц) радиочастотных излучений [3]. Различия в реагировании разных типов клеток на идентичное воздействие с этой точки зрения можно объяснить таким образом, что на поверхности опухолевой, нормальной или стволовой клетки находятся совершенно разные белки, и, следовательно, их требования и чувствительность к окружению будет отличаться. Поэтому под воздействием микроволновых импульсов с разными режимами будут активироваться разные сигнальные пути. Есть основание полагать, что при формировании конечного результата воздействия может быть задействовано несколько физиологических механизмов, инициируемых действием ИПМИ на клетки в культуре. При этом наносекундное микроволновое излучение способно влиять на Ca^{2+} -зависимые белковые молекулы, входящие в цепь внутренних сигнальных систем активно делящихся клеток. В итоге это обеспечивает активацию или торможение процесса пролиферации клеток. Однако торможение деления может быть результатом переключения клеток на путь апоптоза. Это подтверждается тем, что воздействие ИПМИ активирует маркер апоптоза каспазу-3 на 60% по сравнению с группой контроля у опухолевых клеток, и не влияет на каспазу-3 в клетках селезенки [5]. Таким образом, в опухолевых клетках запускается апоптоз, а в спленоцитах нет.

Заключение. Полученные данные о разных вариантах реагирования пролиферации позволяют предположить возможность использования ИПМИ с определенными режимами воздействия для управления пролиферацией разных типов клеток в зависимости от практических биомедицинских задач.

Список литературы:

1. Xia H., Rongdong L., Xiang Li Mesenchymal stem cells in treating human diseases: molecular mechanisms and clinical studies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10(262) DOI.org/10.1038/s41392-025-02313-9.
2. Zharkova L. P., Buldakov M.A., Knyazeva I.R., et al. Sensitivity of some biological objects to repetitive submicrosecond microwave pulses. *Journal of energy and power engineering*. 2012;6 (6):925-932.
3. Самойлова А.В., Гостюхина А.А., Жаркова Л.П., и др. Изменение скорости деления костномозговых клеток крыс Wistar после воздействия наносекундными микроволновыми импульсами разной интенсивности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(6): 162-170.
4. Булдаков М.А., Литвяков Н.В., Астапенко А.Н., и др. Влияние импульсно-периодического СВЧ-излучения на опухолевые и нормальные клетки. *Сибирский онкологический журнал*. 2007;(2):26-27.

5. Булдаков М.А., Литвяков Н.В., Афанасьев К.В. и др. Биологические эффекты малых доз импульсно-периодического СВЧ-излучения. VI Съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоз экология, радиационная безопасность). М.: РУДН, 2010;2:162.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ АКТИВАТОРА СЕРДЕЧНОГО МИОЗИНА ОМЕКАМТИВ МЕКАРБИЛА НА АКТИН-МИОЗИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В МЕДЛЕННОЙ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ

М.В. Жигулина^{1*}, А.Е. Цыбина¹, В.О. Вотина¹, Н.А. Стукалова¹, О.П. Герцен¹, Л.В. Никитина¹

¹ *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия
e-mail: maria.zhigulina01@gmail.com*

Ключевые слова: камбаловидная мышца, миозин, омекамтив мекарбил, тонкий филамент

Введение. Омекамтив мекарбил (ОМ), селективный активатор сердечного миозина, рассматривался как перспективное средство для лечения сердечной недостаточности [1]. Между тем, потенциал омекамтив мекарбила (ОМ) может быть пересмотрен с учетом особенностей распределения изоформ миозина: в сердце и медленных скелетных мышцах (тип I) экспрессируется β -миозин тяжелой цепи (β -МНС), что создает общую молекулярную мишень для воздействия [2]. При этом слабо изучено влияние активаторов миозина на медленные мышцы, отвечающие за поддержание позы и подверженные ряду патологий типа атрофии или саркопении.

Цель. Изучить механизмы влияния омекамтив мекарбила на сократительную активность медленных скелетных мышц (m.soleus) крысы на молекулярном уровне.

Материалы и методы. Исследование проводили на крысах-самцах линии Wistar возрастом 2,5. Экспериментальной группе (EXP, N=8) внутрибрюшинно вводили раствор омекамтив мекарбила (далее - ОМ) в дозе 1,2 мг/кг, контрольная группа (С, N=8) аналогичным способом получала плацебо. Инъекции выполняли в течение 10 дней начиная с 4 дня. Эксперименты проведены в соответствии с Директивой 2010/63/EU и были одобрены Этическим комитетом Института иммунологии и физиологии УрО РАН. Сократительные белки (актин, миозин, тропонин и тропомиозин) были получены и подготовлены в соответствии с описанными ранее методиками [3]. Соотношение изоформ тяжелых и легких цепей миозина (МНС и МLC) анализировали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с окраской Кумасси [4,5]. Для определения характеристик актин-миозинового взаимодействия использовался метод искусственной подвижной системы [3]. В основе метода лежит взаимодействие миозиновых филаментов, иммобилизованных на стекле проточной ячейки, и актиновых филаментов в растворе, меченных флуоресцентным красителем. Благодаря буферу, содержащему АТФ и кальций, происходит взаимодействие актина и миозина. С помощью флуоресцентного микроскопа Axiovert 200 и дальнейшего анализа в программе GMimPro для 100 филаментов регистрировались кинетические параметры, такие как скорость кальциевая чувствительность и относительная сила [6].

Результаты. Было зафиксировано снижение уровня изоформы легких цепей миозина типа 1s/v (MLC 1s/v) на 11% в группе EXP по сравнению с группой С. При этом содержание тяжелых цепей миозина (МНС) и легких цепей типа 2 (MLC 2) не изменялось (табл. 1).

Таблица 1. Анализ содержания изоформ тяжелых и легких цепей миозина в камбаловидной мышце крысы. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, значимое отличие от контрольной группы отмечено *

	МНС изоформы, %		MLC 1 изоформы, %			MLC 2 изоформы, %	
	β -МНС/ МНС I	МНС IIa	MLC 1s	MLC 1s/v	MLC 1f	MLC 2s/v	MLC 2f
С (N=8)	91 (89;94)	9 (6;11)	15 (13;19)	78 (68;82)	7 (5;14)	86 (78;89)	14 (11;22)
EXP (N=8)	91 (86;93)	9 (7;14)	20 (16;21)	67 (64;71) *	13 (12;16)	81 (73;87)	19 (13;27)

Скорость скольжения актиновых нитей по миозину была на 36% ниже в группе EXP ($p < 0,0001$) по сравнению с группой С. Прямое добавление ОМ к миозину снизило скорость скольжения актиновых нитей – на 63% в группе С, на 31% в группе EXP, при этом скорость в группе EXP была на 19% выше по сравнению с группой С (табл. 2).

Максимальная скорость скольжения регулируемых тонких нитей относительно скорости актина по миозину была на 67% ниже в группе EXP, при этом не наблюдалось существенных различий между одноименными группами С и EXP до прямого введения препарата и после (табл. 2). Прямое добавление ОМ к миозину снизило максимальную скорость регулируемого тонкого филамента на 70% в контрольной группе С по сравнению с экспериментальной группой с добавлением препарата. При этом, снижение скорости в экспериментальной группе EXP не так значительно (табл. 2).

Таблица 2. Скорость скольжения актиновых нитей по миозину камбаловидной мышцы крысы с добавлением (+ ОМ) или без добавления ОМ к миозину в проточной ячейке. Данные представлены как среднее значение $\pm \sigma$, значимое отличие от контрольной группы отмечено *, U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$.

	Скорость, $\mu\text{m/s}$			
	M+F-актин	M+F-актин+ОМ	M+RTF	M+RTF+ОМ
С (N=8)	1.4 ± 0.3	0.52 ± 0.12	2.77 ± 0.5	0.84 ± 0.14
EXP (N=8)	0.9 ± 0.17 *	0.62 ± 0.08	0.92 ± 0.15 *	0.86 ± 0.12

Для определения чувствительности к кальцию были выявлены зависимости рСа-скорость движения филаментов, соответствующие уравнению Хилла. Чувствительность к кальцию (значение рСа50) имела тенденцию к увеличению в группе ОМ по сравнению с контрольной группой. После прямого добавления ОМ к миозину в проточной ячейке чувствительность к кальцию увеличилась во всех исследуемых группах (табл. 3).

Таблица 3. Чувствительность к кальцию зависимости рСа-скорость с добавлением препарата (ОМ) или без добавления, значимое отличие от одноименной группы до введения препарата отмечено *.

	рСа50	
	M + RTF	M + RTF + ОМ
С	6.63 ± 0.06	6.89 ± 0.03 *
EXP	6.74 ± 0.03	6.81 ± 0.10 *

Относительная сила определялась как доля NEM-модифицированного миозина, выступающего в качестве пассивной нагрузки и необходимого для полной остановки движения филаментов. Эта характеристика не различалась между исследуемыми группами, однако после прямого добавления ОМ в ячейку сила значительно увеличилась во всех группах (табл.4).

Таблица 4. Зависимость скорости скольжения актина по миозину от количества модифицированного NEM-миозина, в контрольной группе (С), группе с добавлением ОМ (EXP), значимое отличие от одноименной группы до введения препарата отмечено *, U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$.

	NEM, %	
	Без ОМ в камере	ОМ в камере
С	36.5 ± 4.4	55.5 ± 4.4 *
EXP	37.0 ± 3.5	61.9 ± 3.8 *

Заключение. В ходе работы было продемонстрировано, что введение омекамтив мекарбила способно оказывать влияние на здоровые медленные скелетные мышцы, изменяя состав изоформ цепей миозина, снижая скорость скольжения актиновых филаментов и увеличивая чувствительность к кальцию, как при прямом, так и при длительном введении. Также можно сделать вывод, что миозин, ранее не подвергавшийся действию ОМ, более восприимчив к нему. Предположительно этот эффект можно объяснить развитием толерантности к препарату, однако это требует дальнейших исследований. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 25-24-00487.

Список литературы

1. Malik F.I., Hartman J.J., Elias K.A., Morgan B.P., Rodriguez H., Brejc K. Cardiac Myosin Activation: A Potential Therapeutic Approach for Systolic Heart Failure. *Science*. 2011;331(6023):1439–43.
2. Pette D., Staron R.S. Cellular and molecular diversities of mammalian skeletal muscle fibers. *Rev Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1990;116:1–76.
3. Nikitina L.V., Kopylova G.V., Shchepkin D.V., Katsnelson L.B. Study of the interaction between rabbit cardiac contractile and regulatory proteins. An in vitro motility assay. *Biochemistry*. 2008;73(2):178–84.
4. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970;227(5259):680–5.
5. Gerzen O.P., Potoskueva IuK., Permyakova Yu.V., Grebenschchikova A.V., Selezneva I.S., Nikitina L.V. SDS-PAGE for Myosin Heavy Chains: Fast and Furious. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2022;58(1):92–7.
6. Mashanov G.I., Molloy J.E. Automatic Detection of Single Fluorophores in Live Cells. *Biophysical Journal*. 2007;92(6):2199–211.

МОЗГА (АЛЬФА-РИТМ) С СОДЕРЖАНИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ
В ОРГАНИЗМЕ ПОДРОСТКОВ, ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДСКОЙ СРЕДЫ С РАЗНОЙ
АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ

О. А. Залата¹, Е.В. Евстафьева², Д.Д. Астафуров³

¹ФГАО ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия

²Институт фундаментальной медицины и здоровьесбережения, ФГАОУ ВО
«Севастопольский государственный университет», г. Севастополь, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

olga_zalata@mail.ru

Ключевые слова: альфа-ритм, электроэнцефалограмма, подростки, химические элементы.

Введение. Актуальность исследования обусловлена возрастающим интересом к изучению взаимосвязей между физиологическими показателями организма и его химическим составом. В последние десятилетия особое внимание уделяется исследованию биоэлектрической активности головного мозга, в частности альфа-ритма, как одного из ключевых индикаторов функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС). Альфа-ритм электроэнцефалограммы (ЭЭГ) отражает процессы релаксации и покоя мозга, являясь важным показателем его функционального состояния. Современные исследования демонстрируют, что содержание различных химических элементов в организме может оказывать существенное влияние на характеристики альфа-ритма, что открывает новые перспективы в понимании механизмов регуляции мозговой активности. Научная значимость работы определяется необходимостью комплексного подхода к изучению взаимосвязи между микроэлементным составом организма и показателями ЭЭГ. Известно,

что такие элементы, как магний, кальций, цинк и медь, играют важную роль в формировании и поддержании нормального электрофизиологического состояния нейронов. Теоретической основой исследования послужили работы отечественных и зарубежных авторов, посвященные изучению: электрофизиологических характеристик мозга, метаболических процессов в нервной ткани, роли микроэлементов в функционировании нервной системы. Современные исследования [1-3] демонстрируют, что дисбаланс микроэлементов может приводить к изменениям в параметрах ЭЭГ, включая частоту, амплитуду и регулярность альфа-ритма. Особое внимание уделяется влиянию дефицита кальция на показатели ЭЭГ [4, 5]. Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных данных для разработки новых подходов к диагностике и коррекции нарушений мозговой деятельности, связанных с дисбалансом микроэлементов в организме.

Цель. Установить взаимосвязь показателей биоэлектрической активности мозга (альфа-ритма) подростков с содержанием в их организме некоторых химических элементов (Ca, Sr, Pb, Fe, Zn, Cu), Ni, Co, Cr, Mn, Cd).

Материалы и методы. С соблюдением всех норм биоэтики обследовали две группы подростков 12-14 лет. В основную группу (1) вошли 25 подростков (м=72%, ж=28%), проживающих на территории Донецкой и Запорожской областей. В контрольную группу (2) включили подростков г. Симферополь Республики Крым (n=29; м=34,5%, ж=65,5%) как резидентов относительно более экологически благоприятного региона. Для изучения биоэлектрической активности головного мозга использовали метод регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в 10 стандартных отведениях (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4), а также в трех функциональных состояниях: глаза закрыты (ГЗ), глаза открыты (ГО), решение арифметической задачи с закрытыми глазами (АЗ). Для всех отведений и всех функциональных состояний рассчитывались мощности альфа-ритма ЭЭГ. Содержание химических элементов (ХЭ): Ca, Sr, Pb, Fe, Zn, Cu), Ni, Co, Cr, Mn, Cd в волосах подростков определяли рентген-флуоресцентной спектрофотометрией. Для анализа использовали непараметрические методы статистики: медианы и квартили (Me [p25; p75]), U-критерий Манна-Уитни (U), данные биомониторингового и нейрофизиологического обследования анализировали с помощью непараметрического корреляционного анализа по Спирмену (R-коэфф.).

Результаты. Содержание Ca, Sr, Pb, Fe, Zn, Ni статистически значимо преобладало в волосах подростков 1 группы (U-крит., $p<0,001$), содержание Co, Cu, Mn в этой группе было достоверно ниже (U-крит., $p<0,05$), по сравнению с группой 2. Для Cr и Cd различий между группами выявлено не было. Сравнительный межгрупповой анализ показал преобладание мощности альфа-ритма во всех отведениях у подростков 1-й группы по сравнению со 2-й (U-крит., $p<0,001$). Результаты корреляционного анализа между содержанием Ca в волосах всех респондентов и мощностью альфа-ритма во всех отведениях ЭЭГ и всех трех функциональных пробах обнаружили статистически значимые ($p<0,001$) положительные корреляционные связи умеренной силы: R-коэфф. [0,47- 0,56]. Аналогичная картина наблюдалась для содержания Fe: R-коэфф. [0,60 - 0,71]); Ni (R-коэфф. [0,70 - 0,79]), Pb (R-коэфф. [0,64 - 0,76]), Sr (R-коэфф. [0,29 - 0,47]), Zn (R-коэфф. [0,53 - 0,72]). Были установлены статистически достоверные ($p<0,05$) отрицательные связи для содержания Co (R-коэфф. [-0,61; -0,49]), Cu (R-коэфф. [-0,80; -0,72]), Mn (R-коэфф. [-0,48; -0,28]). Установили избирательное нейротропное влияние содержания Cr и мощностью альфа-ритма только в состоянии сенсорной активности (ГО), во время когнитивной нагрузки (АЗ), при этом прямые корреляции имели место лишь в локусах одного полушария: O1 (R-крит.; $r=0,30$; $p=0,05$ (ГО); $r=0,30$ $p=0,05$ (P3)); T3 (R-крит.; $r=0,27$ $p=0,05$ (ГО); $r=0,28$ $p=0,05$ (P3)).

Заключение. Выявлена существенная значимость ряда ХЭ, в том числе тяжелых металлов, в формировании спектральной мощности альфа-ритма ЭЭГ подростков из регионов с разной антропогенной нагрузкой, что указывает на их роль в обуславливании

функционального состояния нервной системы при разных функциональных состояниях мозга. Характер установленных связей требует отдельного анализа.

Список литературы

1. Bazyan A.S., Nikolaeva E.I. Electroencephalography in clinical practice. М.: MEDpress-inform, 2019. – 272 p.
2. McKay L.A., et al. Trace elements and brain function. *Neurochemical Research*. 2020. 45:1234-1245.
3. Иванов И.И., Петров П.П. Микроэлементы и нервная система. СПб.: Наука, 2021. 189 с.
4. Smith J., Johnson K. Alpha rhythm and trace elements: new perspectives. *Brain Research*. 2020; 175: 45-58.
5. Николаев В.Г. Электрофизиология мозга: современные аспекты. М.: Медицина, 2022. 214 с.

ПРОФИЛЬ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТОВ-ХЕЛПЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННЫМ КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ

И.С. Зенков ^{1 2*}, И.В. Кологривова ¹, М.А. Керчева ^{1 2}, О.О. Пантелеев ^{1 2}, А.А. Дмитриюков ¹,
Т.Е. Суслова ¹, В.В. Рябов ^{1 2}

¹ НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России,

г. Томск, Россия

e-mail: mr.iva.hy@mail.ru

Ключевые слова: кардиогенный шок; инфаркт миокарда; индексы системного воспаления; Т-лимфоциты-хелперы.

Введение. Кардиогенный шок (КШ) считается одним из самых тяжёлых осложнений острого коронарного синдрома и сердечной недостаточности, при котором внезапное падение сердечного выброса приводит к недостаточному кровоснабжению органов и тканей [1]. Помимо прямого ишемического повреждения миокарда, у таких пациентов наблюдается выраженная системная воспалительная реакция, включающая комплекс медиаторов как врождённого, так и адаптивного иммунитета [2]. Это воспаление играет важную роль в поддержании шока и развитии полиорганной дисфункции. CD4+ Т-лимфоциты выполняют ключевую функцию в координации иммунного ответа и регуляции взаимодействия клеточных и гуморальных компонентов. Однако изменения состава их субпопуляций при КШ изучены недостаточно. Сдвиг баланса Т-лимфоцитов-хелперов может отражать характер иммунной активации и оказывать влияние на течение и исход заболевания. Именно поэтому, изучение субпопуляций CD4+ Т-хелперов может дать новые ключи к пониманию патогенеза КШ и помочь в прогнозировании исхода болезни.

Цель. Изучить субпопуляционный состав CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов у пациентов с кардиогенным шоком ишемического генеза, его динамику в течение первой недели госпитализации и взаимосвязь с системным воспалением, биохимическими маркерами и риском летального исхода.

Материалы и методы. Работа выполнена в рамках темы фундаментального исследования № 075-00712-24-04 лаборатории инфаркт-ассоциированного шока. В исследование были включены 43 пациента с КШ на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ). Взятие венозной крови проводили при поступлении и на 7-й день госпитализации в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Мононуклеарные лейкоциты выделяли на градиенте плотности (1,077 г/мл). Субпопуляции CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов-хелперов оценивали методом проточной цитометрии с визуализацией на Amnis FlowSight (Cytex Biosciences, США), используя панель моноклональных антител к CXCR3, CCR4, CCR6 и CXCR5 для идентификации основных фенотипов Th1, Th2, Th17 и

Tfh, включая двойные позитивные (DP) и двойные негативные (DN) популяции [3]. В качестве референсных значений использовали содержание субпопуляций Т-лимфоцитов, представленных в работе Кудрявцева И.В. и соавторов [4]. Общий анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Япония), после чего рассчитывали стандартные индексы системного воспаления (NLR, PLR, MLR) и интегральные показатели воспалительного ответа (SIRI, SII, AISI) для комплексной оценки системного воспаления [5]. Биохимический анализатор Mindray BS-380 (Китай) применяли для биохимического анализа крови с определением концентрации таких показателей, как тропонин-I, КФК-MB, СРБ, мочевины, а также креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Обработку и анализ данных проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 14.0 и языка программирования Python (среда Anaconda), применяя непараметрические методы и корреляционный анализ для оценки прогностической значимости фенотипов Т-лимфоцитов-хелперов.

Результаты. При поступлении у пациентов с кардиогенным шоком отмечалось повышение доли Th2-клеток 10,41 (6,32; 14,40) % против референсных 3,20 (2,53; 4,93) %, а классических Th17 10,30 (7,86; 12,50) % против 5,72 (4,26; 6,94) %, при этом DP Th17 также были увеличены относительно референсного интервала 6,03 (5,29; 7,78) % против 3,87 (3,11; 4,90) %. Среди фолликулярных Т-хелперов выявлено выраженное увеличение доли Tfh2 5,04 (4,14; 6,58) % против 3,39 (2,48; 3,81) % и Tfh17 6,29 (5,44; 9,17) % против 2,83 (2,38; 3,46) %. На 7 сутки госпитализации наблюдалось достоверное увеличение доли неклассических Th17 клеток (7,63 (4,97; 8,4) %) по сравнению с исходным уровнем (4,34 (2,68; 7,42) %), $p = 0,016$. Этот сдвиг отражает активацию соответствующей субпопуляции Т-хелперов в динамике заболевания. Несмотря на повышение относительно исходных значений, уровень неклассических Th17 клеток у пациентов с кардиогенным шоком оставался ниже опубликованных референсных данных (12,17 (7,85; 15,28) %). Остальные субпопуляции Т-хелперов оставались близкими к референсным значениям и не демонстрировали статистически значимых изменений. В подгруппе выживших пациентов наблюдались более низкие значения воспалительных индексов по сравнению с умершими на госпитальном этапе пациентами: SIRI = 3,12 (1,75; 5,36) и AISI = 630,25 (356,51; 1612,95) у выживших; 10,44 (6,73; 16,23) и 2250,48 (1680,09; 4712,98) у умерших пациентов ($p < 0,01$ в обоих случаях). Корреляционный анализ выявил достоверные положительные связи между DP Th17 и биохимическими показателями повреждения миокарда: с КФК-MB ($r = 0,62$; $p = 0,024$) и с С-реактивным белком ($r = 0,61$; $p = 0,024$) в первые сутки госпитализации. Содержание Th1 (седьмые сутки) отрицательно коррелировало с SIRI ($r = -0,75$; $p = 0,003$) и AISI ($r = -0,72$; $p = 0,006$), а Tfh1 (первые сутки) показывало отрицательную корреляцию с SIRI ($r = -0,61$; $p < 0,001$) и AISI ($r = -0,55$; $p < 0,001$). Кроме того, содержание Tfh1 (первые сутки) имело положительную корреляцию с тропонином-I ($r = 0,57$; $p = 0,021$) и СКФ ($r = 0,55$; $p = 0,0273$). Содержание Tfh2 (первые сутки) также коррелировало положительно с концентрацией тропонина-I ($r = 0,59$; $p = 0,015$) (рис. 1).

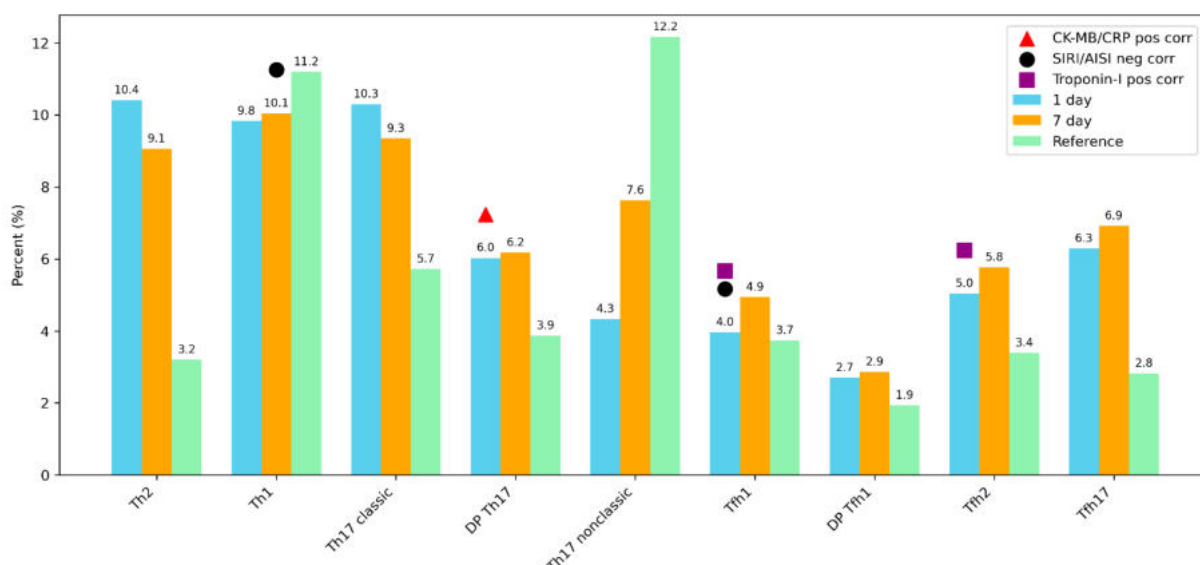


Рисунок 1 – Динамика субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов-хелперов у пациентов с кардиогенным шоком ишемического генеза и их взаимосвязь с воспалительными и биохимическими показателями. Примечание: Th – T helper (Т-лимфоциты-хелперы); DP – двойные позитивные клетки; DN – двойные негативные клетки; Tfh – фолликулярные Т-хелперы; pos corr – положительная корреляция по Спирмену ($r > 0$); neg corr – отрицательная корреляция по Спирмену ($r < 0$)

Заключение. Полученные данные показывают значимую вовлеченность субпопуляций CD4⁺ Т-хелперов в формирование системного воспалительного ответа при кардиогенном шоке на фоне инфаркта миокарда. При этом выраженность системного воспаления не коррелировала с размером инфаркта, что подчеркивает ключевую роль дисрегуляции иммунного ответа в патогенезе КШ. Эти данные свидетельствуют о функциональной перестройке Т-хелперного звена, поддерживающей системное воспаление и способствующей прогрессированию органной дисфункции. Изменение субпопуляционного состава CD4⁺ Т-хелперов может рассматриваться как важный компонент патогенеза кардиогенного шока и потенциальную диагностическую и терапевтическую мишень.

Список литературы:

1. Григорьев Е.В., Баутин А.Е., Киров М.Ю. Кардиогенный шок. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. АИ Салтанова*. 2025;1:7–31. DOI:10.21320/1818-474X-2025-1-7-31.
2. Kologrivova I., Kercheva M., Pantelev O., Ryabov V. The role of inflammation in the pathogenesis of cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction: a narrative review. *Biomedicines*. 2024;12(9):2073. DOI:10.3390/biomedicines12092073.
3. Holmberg-Thyden S., Grønbaek K., Gang A.O., El Fassi D., Hadrup S.R. A user's guide to multicolor flow cytometry panels for comprehensive immune profiling. *Anal Biochem*. 2021;627:114210. DOI:10.1016/j.ab.2021.114210.
4. Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Значения нормы субпопуляций Т-хелперов различного уровня дифференцировки в периферической крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(3):179–184. DOI:10.18821/0869-2084-2016-3-179-184.
5. Kologrivova I., Kercheva M., Pantelev O., Dmitriukov A., Zenkov I., Suslova T., Ryabov V. Inflammatory indices in patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, and their interconnections with SCAI stages and patients' survival: a retrospective study. *J. Clin. Med*. 2025;14(12):4283. DOI:10.3390/jcm14124283.

ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ НЕОАНТИГЕНОВ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО НА ОСНОВЕ IN SILICO-ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИХ ПРЕЗЕНТАЦИИ ГЛАВНЫМ КОМПЛЕКСОМ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

А. А. Ибрагимова^{1*}, А. А. Федоров¹, К. М. Кириленко², Е. В. Овчаренко¹, Е. О. Родионов¹,
Д. М. Лоос¹, Е. Б. Топольницкий^{3,4}, Е. В. Денисов¹, М. Р. Патышева¹

¹ НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

² Центр системной биоинформатики, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

⁴ ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Россия
e-mail: budnitskaya.aa@ssmu.ru

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, неоантигены, презентация, иммуногенность, главный комплекс гистосовместимости.

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) остается одной из ведущих причин онкологической смертности [1]. Персонализированная иммунотерапия, в частности, неоантигенспецифические мРНК-вакцины представляют собой перспективный подход в лечении больных НМРЛ. Неоантигены – это пептиды, уникальные для опухоли каждого пациента, возникающие в результате соматических мутаций в ДНК раковых клеток и обладающие высоким терапевтическим потенциалом [2-4]. Ключевым этапом в формировании эффективного противоопухолевого ответа является презентация этих пептидов молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) I/II Т-клеткам иммунитета. Однако лишь малая доля неоантигенов является иммуногенной и может послужить основой для производства противоопухолевой вакцины [5]. Учитывая это, создание алгоритма, способного надежно предсказывать иммуногенные неоантигены, является одной из приоритетных задач при разработке персонализированных вакцин.

Цель. *In silico* оценка способности неоантигенов к презентации через главный комплекс гистосовместимости у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны пациенты (N=6) с диагнозом НМРЛ стадий T2-4N0-2M0 (Рисунок 1). Образцы опухолевой ткани были получены в ходе плановых операций и помещены в раствор «RNA later» (Thermo Fisher Scientific, США), после чего хранились при -4°C 24 часа, затем – при -80°C. Периферическая кровь собиралась до или в течение 10 дней после операции. ДНК, выделенная из опухолевой ткани и периферической крови, использовалась для полногеномного секвенирования, осуществляемого в рамках проекта «Сто тысяч геномов» (ООО «Биотек кампус», г. Москва) на платформе MGI (MGI Tech, Китай). РНК, выделенная из опухолевой ткани, использовалась для полнотранскриптомного секвенирования на платформе Genolab M (GeneMind, Китай) в НИИ Онкологии Томского НИМЦ. РНК-библиотеки были подготовлены с помощью набора VANTS Universal V8 RNA-seq Library Prep Kit for Illumina (Vazyme, Китай), для избавления от рибосомальной РНК использовался набор Vazyme Ribo-off rRNA Depletion Kit (Vazyme, Китай).

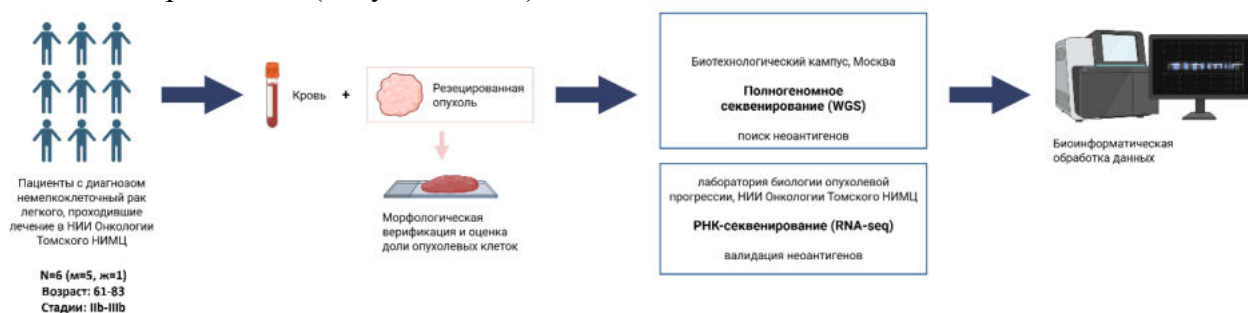


Рисунок 1. Дизайн исследования

Биоинформатическая обработка данных включала выравнивание на референсный геном и поиск соматических мутаций инструментами BWA-MEM и Strelka2, оценку экспрессии и HLA-генотипирование с использованием RSEM и HLA-HD соответственно. Поиск неоантигенов проводился инструментом pVACseq, составной частью которого было предсказание иммуногенности с помощью нейросетевых моделей NetMHCpan и MHCflurry [6, 7].

Результаты. Для разработки и валидации алгоритма отбора наиболее иммуногенных эпитопов использовались датасеты TESLA (Tumor Neoantigen Selection Alliance), суммарно содержащие 535 неоантигенов для 5 пациентов с НМРЛ. Иммуногенность предсказанных эпитопов в TESLA экспериментально проверена и составляет 6,4% (34/535). При установленном пороге recall=0,88 были отобраны критерии, максимизирующие долю иммуногенных неоантигенов среди всех отобранных кандидатов (Таблица 1). В процессе валидации было ранжировано 30 из 34 иммуногенных эпитопов. Показатель оценки общей эффективности модели AUPRC (Area Under the Precision-Recall Curve) составил 0,37. Таким образом, приоритизация для 7 больных НМРЛ включала в себя фильтрацию и ранжирование эпитопов с помощью выбранных метрик экспрессии (TPM, RNA_alt) и связывания мутантных пептидов с молекулами МНС I/II (IC50, %Rank), а также рассчитанной интегральной метрики NeoScore (табл. 1).

Таблица 1. Критерии приоритизации иммуногенных эпитопов

Метрика	Пороговое значение	Значение показателя
TPM	≥ 1	Экспрессия изоформы по данным транскриптомики
RNA_alt	≥ 1	Экспрессия мутантного аллеля по данным транскриптомики
IC50	≤ 500	Показатель силы связи пептидов с молекулами МНС I/II
%Rank	$\leq 0,3\%$	Показатель силы связи эпитопов с молекулами МНС I/II в сравнении со случайными пептидами
NeoScore	–	Интегральный показатель для ранжирования, рассчитывающийся по формуле: $\text{NeoScore} = -4.1922 + 2.2958 * \text{TPM} - 1.8478 * \text{IC50} + 0.7698 * \text{HalfLife}$

У 7 пациентов было идентифицировано в среднем 1162 эпитоп-образующих мутаций и 14313 потенциальных неоантигена на образец. Состав панели неоантигенов для каждого пациента был уникален, что обусловлено индивидуальным набором мутаций опухоли. *In silico* анализ предсказал для каждого пациента от 12 до 136 уникальных эпитопов, имеющих высокое родство к молекулам МНС I/II (Таблица 2).

Таблица 2. Результаты фильтрации и ранжирования неоантигенов для больных немелкоклеточным раком легкого. ТМВ – показатель мутационной нагрузки опухоли

Код пациента	ТМВ	Количество мутаций	Количество эпитопов	Количество эпитопов после приоритизации
1715	9,17	554	6757	19
1717	26,77	1201	14532	26
1719	4,68	276	3078	12
1723	3,15	217	2674	14
1725	25,33	1518	17187	43
1729	71,845	3208	41651	136

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует эффективность разработанного комплексного подхода для *in silico* идентификации и приоритизации иммуногенных неоантигенов. Применение этого алгоритма к когорте из 6 больных НМРЛ выявило межиндивидуальную вариабельность в эпитопном составе, обуславливающую целесообразность персонализированного подхода при разработке противоопухолевых вакцин. Разработанный конвейер обработки данных позволяет эффективно сузить пул из

тысяч соматических мутаций до ограниченного числа высоковероятных мишеней для иммунотерапии.

Список литературы

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Rojas L.A., Sethna Z., Soares K.C., Olcese C., Pang N., Patterson E. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023;618(7963):144-150. DOI: 10.1038/s41586-023-06063-y.
3. Weber J., Luke J.J., Carlino M.S., Khattak A., Meniawy T., Long G.V.. INTerpath-001: Pembrolizumab with V940 (mRNA-4157) versus pembrolizumab with placebo for adjuvant treatment of high-risk stage II-IV melanoma. *Lancet.* 2024;403(10427):632-644. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02268-7
4. Lopez J., Powles T., Braiteh F. Siu L.L. LoRusso P., Friedman C.F. Autogene cevumeran with or without atezolizumab in advanced solid tumors: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2025;31(1):152–164. DOI: 10.1038/s41591-024-03334-7
5. Lang F., Schrörs B., Löwer M., Türeci Ö., Sahin U. Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines. *Nat Rev. Drug Discov.* 2022; 21(4):261-82. DOI: 10.1038/s41573-021-00387-y
6. O'Donnell T.J., Rubinsteyn A., Bonsack M., Riemer A.B., Laserson U., Hammerbacher J. MHCflurry: Open-Source Class I MHC Binding Affinity Prediction. *Cell. Syst.* 2018; 25;7(1):129-132.e4. DOI: 10.1016/j.cels.2018.05.014
7. Andreatta M., Nielsen M. Gapped sequence alignment using artificial neural networks: application to the MHC class I system. *Bioinformatics.* 2016; 15;32(4):511-7. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv639

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ НЕОАДЬЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЮМИНАЛЬНОГО В РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.К. Ибрагимова *, А.К. Шагабудинова, М.М. Цыганов

НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия

e-mail: imk1805@yandex.ru

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadьювантная химиотерапия, прогноз

Введение. На сегодняшний день для пациентов с HER2-отрицательным раком молочной железы (РМЖ) доступно несколько методов лечения, однако, золотого стандарта лечения первой линии не существует [1]. Антрациклин-содержащие схемы неoadьювантной химиотерапии (НХТ) одновременно считаются и традиционным системным лечением в качестве предоперационной химиотерапии для данной категории больных, и являются спорным решением в связи с высокой степенью токсичности и низким уровнем полного патоморфологического ответа [2].

Цель. Изучить изменения CNA (copy number aberration)-генетического ландшафта опухоли молочной железы люминального В HER2-негативного подтипа под действием антрациклин-содержащих схем НХТ для выявления потенциальных предиктивных маркеров объективного ответа на лечение и потенциальных прогностических маркеров возникновения гематогенного метастазирования.

Материалы и методы. В исследование включено 35 больных люминальным В HER2-негативным РМЖ IIА-IIВ стадии с морфологически верифицированным диагнозом. Все пациентки получали 4-8 курсов НХТ по схемам FAC/AC, CAH. Для анализа aberrаций числа копий (CNA) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности CytoScan™ HD Array (Affymetrix, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США).

Результаты. В рамках изучения особенностей CNA-ландшафта опухоли до лечения был проведен анализ распределения частот CNA в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию. В исследуемой группе больных у 23 пациенток зарегистрирована частичная или полная регрессия опухоли, у 12 больных – стабилизация или прогрессирование опухолевого процесса. При сравнении частот CNA в опухоли до лечения установлено, что наличие объективного ответа наблюдались при большом количестве делеций (78,3%) в 11q22.3 и 11q23.1 регионах ($p=0,00238$). Потенциально данные локусы могут выступать в качестве предиктивного маркера объективного ответа при применении в режиме НХТ антрациклин-содержащих схем лечения. Далее был проведен анализ распределения частот CNA в опухоли после лечения в зависимости от наличия гематогенного метастазирования. В исследуемой группе у 13 пациенток (37,1%) зарегистрировано возникновение гематогенного метастазирования (среднее время $45,7 \pm 0,4$ мес. (min-max: 4-130)). В результате сравнения частот встречаемости CNA после лечения показано, что возникновение гематогенного метастазирования наблюдалось при большем количестве амплификаций в 9p22.2 регионе ($p=0,00229$) и большем количестве делеций в 9p21.3 регионе ($p=0,043$). На рисунке 1 представлена частота встречаемости CNA у больных РМЖ, которым в режиме предоперационной химиотерапии были применены антрациклин-содержащие схемы, до и после лечения в зависимости от наличия гематогенного метастазирования. Потенциально данные локусы могут выступать в качестве прогностического маркера возникновения гематогенного метастазирования у данной группы больных. При оценке показателей безметастатической выживаемости в зависимости от выявленных прогностических CNA-маркеров возникновения гематогенного метастазирования, получены статистически значимые результаты при наличии в опухоли амплификаций в 9p22.2 локусе ($p=0,003$) и делеций в локусе 9p21.3 ($p=0,03$) [3].

Закключение. В целом, рассмотрены изменения CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы под действием антрациклин-содержащих схем НХТ и выявлены потенциальные предиктивные CNA-маркеры объективного ответа (делеции в 11q22.3 и 11q23.1 локусах) и прогностические CNA-маркеры возникновения гематогенного метастазирования (амплификации в 9p22.2 и делеции в 9p21.3 локусах) при применении в режиме предоперационной химиотерапии антрациклин-содержащих схем лечения для пациенток с люминальным В HER2- РМЖ.

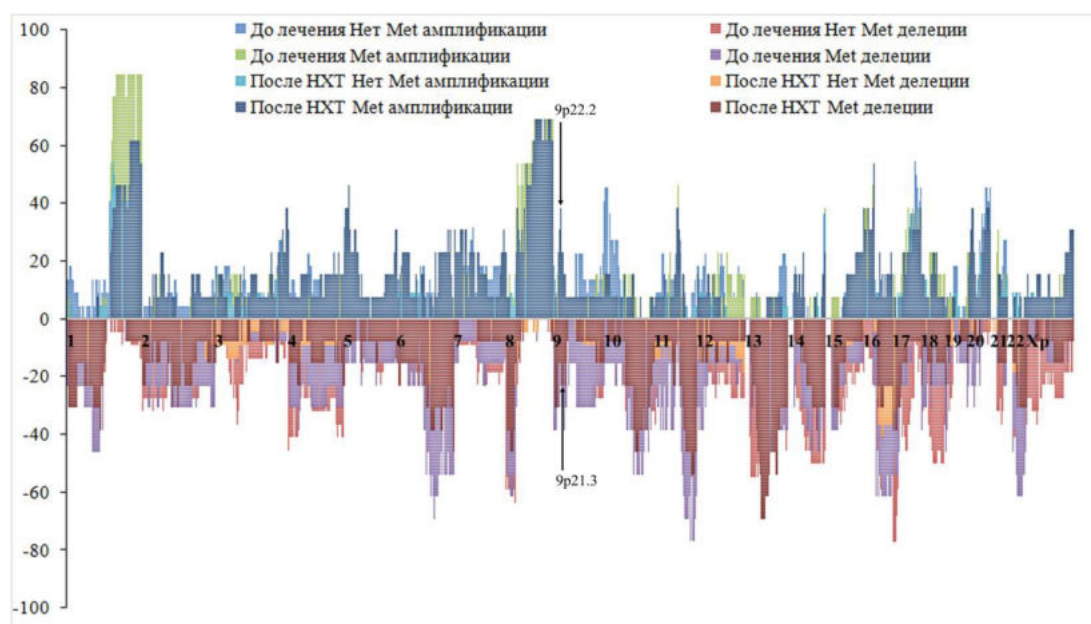


Рисунок 1. Частота встречаемости CNA у больных РМЖ, которым в режиме предоперационной химиотерапии были применены антрациклин-содержащие схемы, до и после лечения в зависимости от наличия гематогенного метастазирования

Примечание: Нет Met – отсутствие гематогенного метастазирования; Met – наличие гематогенного метастазирования.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20045 (<https://rscf.ru/project/25-25-20045/>) и гранта в форме субсидии, выделяемой Департаментом по научно-технологическому развитию и инновационной деятельности Томской области (Соглашение №02/1/2025).

Список литературы

1. Barbieri E., Gentile D., Bottini A., et al. Neo-adjuvant chemotherapy in luminal, node positive breast cancer: characteristics, treatment and oncological outcomes: a single center's experience. *European Journal of Breast Health*. 2021;17:356-362. DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-8
2. Zhu J., Min N., Chen Y. Neoadjuvant therapy with vs. without anthracyclines for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*. 2023;11(5):200. DOI: 10.21037/atm-22-4030
3. Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsyganov M.M. CNA landscape of HER2-negative breast cancer in anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy regimens. *Acta naturae*. 2023;15:67-74. DOI: 10.32607/actanaturae.20377

ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИФЕНОЛОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС

Г.Т. Иванова *

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия
e-mail: ivanovagt@infran.ru

Ключевые слова: высокожировая диета, ресвератрол, кверцетин, ацетилхолин-индуцированная дилатация

Введение. Метаболический синдром (МС) в настоящее время является широко распространенным заболеванием, во многом ассоциированным с изменением питания, в частности, с увеличением потребления жиров, что приводит к росту уровня артериального давления (АД), общему и висцеральному ожирению, инсулинрезистентности и дислипидемии, а также к функциональным нарушениям сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Поиск способов предупреждения или коррекции МС является актуальной задачей, а одним из таких методов является использование биологически активных соединений. В данном исследовании внимание было направлено на природные полифенолы ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистильбен) и кверцетин (3,3',4',5,7 – пентагидроксифлавонол). Клинические и экспериментальные исследования показали эффективность ресвератрола и кверцетина при МС, отмечено снижение уровня триглицеридов и глюкозы, повышение ЛПВП, ослабление инсулинрезистентности, потеря веса [3, 4]. Показано, что полифенолы могут оказывать протективное действие на сосуды, в частности, у крыс со спонтанной гипертензией отмечено увеличение выработки NO, и ремоделирование артериальных сосудов [5, 6]. Однако, в настоящее время механизмы влияния полифенолов на функциональное состояние сосудов различного типа при избыточном потреблении жиров изучены недостаточно.

Цель. Оценить влияние приема ресвератрола и кверцетина на выраженность основных факторов МС и ацетилхолин-индуцированную дилатацию брыжеечных артерий, а также на состояние кожной микроциркуляции у крыс, содержащихся на высокожировом рационе (ВЖР).

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах стока Wistar, самцах, которые были разделены на 4 группы. Крысы группы ВЖР (n=15), ВЖР+Р (n=10) и ВЖР+К (n=10) получали в течение 8 недель высокожировой рацион, содержащий 50 % говяжьего

жира по калорийности. Животные ВЖР+Р группы получали ежедневно ресвератрол (50 мг/кг массы тела), а ВЖР+К - кверцетин (50 мг/кг массы тела) внутрижелудочно через зонд, ВЖР-группа – 1 мл дистиллированной воды также через зонд. Контролем служила СР-группа (n=15) крыс, содержащихся на стандартном рационе (15 % жиров по калорийности), которые также получали внутрижелудочно 1 мл дистиллированной воды. Длительность наблюдения составляла 2 месяца. Система «Систола» (ООО «Нейроботикс, Россия») использовалась для измерения артериального давления (АД) на хвосте манжеточным методом. Исследование кожного кровотока проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии, оценивали базовую микроциркуляцию (перф.ед.) и реактивность микрососудистого русла кожи на введенные с помощью ионофореза ацетилхолин (АХ) и нитропруссид натрия (НП). С помощью Вейвлет-анализа оценивали спектральные составляющие колебаний показателя микроциркуляции и рассчитывали тонус микрососудов в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах: $ЭТ = (\sigma \times АД) / (Aэ \times M)$, где $Aэ$ – максимальная амплитуда колебаний показателя микроциркуляции в эндотелиальном диапазоне, M – средний показатель микроциркуляции, аналогично рассчитывали тонус в каждом диапазоне. Методика исследования реактивности брыжеечных артерий *in vivo* подробно описана ранее [7]. Для оценки эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой дилатации предварительно сокращенных фенилэфрином (ФЭ) артерий использовали ацетилхолин (АХ) и нитропруссид натрия (НП). Величина дилатации выражалась в процентах от величины вызванной ФЭ предконстрикции. Для выяснения роли NO-зависимых механизмов вазодилатации проводили инкубацию сосудов с L-NAME (гидрохлорид метилового эфира N ω -нитро-L-аргинина), блокатором NO-синтазы. Диаметр артерий крыс *in vivo* оценивали с помощью фото и видео регистрации, результаты обрабатывали программой MultiMedia Catalog (Россия). По окончании исследования оценивали массу висцерального жира, и рассчитывали индекс массы висцерального жира (ИМВЖ). В сыворотке крови содержание триглицеридов, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности определяли на анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott Laboratories, США) энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы (Abbott, США). Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica v.12. Данные представлялись в виде среднего с его стандартной ошибкой ($M \pm m$). Использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с попарными post-hoc сравнениями по критерию Тьюки, а также U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты. У крыс при избыточном потреблении жиров применение полифенолов оказывает протективное действие на факторы МС: у ВЖР+Р и ВЖР+К АД было на 12,3 % ниже, индекс массы висцерального жира – на 18,3 % ниже, чем у ВЖР. Уровень триглицеридов у ВЖР+Р ($0,91 \pm 0,08$ ммоль/л) и ВЖР+К ($0,99 \pm 0,13$ ммоль/л) был ниже, чем у ВЖР ($1,81 \pm 0,12$ ммоль/л), но выше, чем у СР ($0,59 \pm 0,08$ ммоль/л). Прием полифенолов препятствовал росту ЛПНП, но способствовал повышению ЛПВП.

ЛДФ-анализ показал, что у ВЖР базовая перфузия в коже была снижена (5.93 ± 0.28 перф.ед.), а применение ресвератрола и кверцетина предотвращало характерное для высокожировой диеты падение перфузии, средний показатель микроциркуляции (6.64 ± 0.23 – у ВЖР+Р, 6.46 ± 0.25 перф.ед. – у ВЖР+К) не отличался от СД (6.58 ± 0.31 перф.ед.). У ВЖР отмечалось повышение тонических влияний на микрососуды кожи во всех трех диапазонах, тогда как при применении полифенолов величина тонуса не отличалась от СР (табл. 1). У ВЖР наблюдалась сниженная реакция кожного кровотока на АХ и НП, а у ВЖР+Р и ВЖР+К реактивность микрососудов не отличалась от СР (табл. 2).

Таблица 1. Расчетная величина тонуса микрососудов кожи в эндотелиальном (ЭТ), нейрогенном (НТ) и миогенном (МТ) диапазонах.

Группы	ЭТ, усл.ед.	НТ, усл.ед.	МТ, усл.ед.
ВЖД+Р	$79.5 \pm 7.8^*$	$74.9 \pm 6.8^*$	$68.6 \pm 7.5^*$
ВЖД+К	$93.4 \pm 10.2^*$	$75.1 \pm 6.7^*$	$63.5 \pm 6.3^*$

ВЖД	117.5 ± 11.5	108.5 ± 6.9	84.3 ± 8.8
СД	82.3 ± 7.7*	70.2 ± 7.4*	66.1 ± 8.2*

Примечание: * - значимость различий с ВЖД группой (p < 0.05)

Таблица 2. Средний показатель микроциркуляции после ионофореза ацетилхолина (АХ) и нитропруссид натрия (НП)

Группы	АХ, перф.ед.	НП, перф.ед.
ВЖД+Р	9.83 ± 0.27*	10.19 ± 0.25*
ВЖД+К	10.12 ± 0.28*	10.53 ± 0.24*
ВЖД	7.98 ± 0.31	8.72 ± 0.32
СД	10.71 ± 0.35*	10.88 ± 0.36*

Примечание: * - значимость различий с ВЖД группой (p < 0.05)

Показано, что прием полифенолов предотвращает характерное для ВЖР снижение АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий: общая реактивность брыжеечных артерий при ступенчатом повышении концентрации АХ от 10^{-10} до 10^{-5} М в группах ВЖР+Р и ВЖР+К не отличалась от контроля, тогда как в группе ВЖР она была на 33,9 % меньше, чем в СР-группе. При концентрации АХ 10^{-5} М амплитуда вазодилатации брыжеечных артерий у крыс ВЖР была снижена и составляла $85,0 \pm 5,2$ % по сравнению с СР-группой $106,1 \pm 6,4$ %, а у крыс, получавших полифенолы – значимо не отличалась от контроля ($103,9 \pm 8,6$ % - у ВЖР+Р; $99,8 \pm 6,3$ % - у ВЖР+К). Блокада NO-синтазы снижала амплитуду дилатации на АХ у ВЖР – в среднем на 46,6 %, тогда как у контрольной группы – на 68,7 %, у ВЖР+Р – на 68,4 %, у ВЖР+К – на 71,3 %. Реактивность брыжеечных артерий на НП не различалась между группами.

Заключение. Прием полифенолов предупреждает развитие характерных для ВЖД метаболических нарушений: по сравнению с животными, не получающими лечения, использование ресвератрола и кверцетина улучшает липидный обмен (снижает уровень ЛПНП и триглицеридов, повышает ЛПВП), снижает висцеральное ожирение, сохраняет чувствительность к инсулину и предотвращает рост АД. Применение полифенолов препятствует характерному для МС нарушению микроциркуляции кожи, сохраняя интенсивность перфузии и предупреждая усиление тонуса микрососудов кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. При высокожировом рационе потребление полифенолов улучшает реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи на действие ацетилхолина и нитропруссид натрия по сравнению с животными, не получающими лечения. Использование полифенолов предупреждает характерную для ВЖД эндотелиальную дисфункцию, препятствуя угнетению дилатации брыжеечных артерий на АХ, при этом протективный эффект ресвератрола и кверцетина на сосуды при ВЖД может опосредоваться сохранением нормальной продукции NO эндотелием.

Список литературы

1. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int. J. Sports Med.* 2021;42(3):199–214. DOI: 10.1055/a-1263-0898
2. Wang H.H., Lee D.K., Liu M., Portincasa P., Wang D.Q. Novel insights into the Pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020;23(3):189–230. DOI: 10.5223/pghn.2020.23.3.189
3. Baile C.A., Yang J.Y., Rayalam S., Hartzell D.L., Lai C.Y., Andersen C., et al. Effect of resveratrol on fat mobilization. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011;1215(1):40–47. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05845.x
4. Singh A.P., Singh R., Verma S.S., Rai V., Kaschula C.H., Maiti P., Gupta S.C. Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Med. Res. Rev.* 2019;39:1851–1891. DOI: 10.1002/med.21565
5. Javkhedkar A.A., Quiroz Y., Rodriguez-Iturbe B., Vaziri N.D., Lokhandwala M.F., Bandy A.A. Resveratrol restored Nrf2 function, reduced renal inflammation, and

- mitigated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am.J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015;308(10):R840–R846. DOI: 10.1152/ajpregu.00308.2014
6. Dolinsky V.W., Chakrabarti S., Pereira T.J., Oka T., Levasseur J., Beker D., et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1832(10):1723–33. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.018
 7. Ivanova G.T. Reactivity of Mesenteric Arteries in the Development of Metabolic Syndrome in Rats Fed on a High-Fat Diet. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2023;59(1):154–164. DOI: 10.1134/S0022093023010131

ВЗАИМОСВЯЗЬ УЧЕБНО-ИНФОРМАЦИОННОЙ НАГРУЗКИ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Н.В. Иванова *, Д.В. Загулова

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия
e-mail: tomskaist@mail.ru*

Ключевые слова: учебно-информационная нагрузка, вариабельность сердечного ритма (BCP), психологическое благополучие

Введение. В настоящее время достаточно широко обсуждается проблема работоспособности и утомления в процессе умственной деятельности. Непрерывно действующая образовательная среда и учебная нагрузка всегда сопровождаются напряжением, которое неблагоприятно сказывается на эффективности труда, здоровье студентов и может приводить к переутомлению [1]. Несмотря на интерес исследователей в данной области, до настоящего времени нет эффективного применения полученных знаний об информационной нагрузке в сфере высшего образования. В литературе отсутствуют рекомендации по повышению устойчивости студентов медицинских вузов к информационным перегрузкам, поэтому особой актуальностью и практической значимостью обладают исследования, направленные на выявление механизмов и способов сохранения психофизиологического здоровья студентов в условиях огромного потока информации.

Материалы и методы. В исследовании применялись следующие методики:

1. Опросник «Шкала психологического благополучия» К. Рифф (адаптация Л. В. Жуковской, Е. Г. Трошихиной) [2].
2. Опросник NASA-TLX для измерения когнитивной нагрузки в адаптации Е. П. Рыбиной [3].
3. Анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) [4].

Выборку исследования составили 233 студента-медика (157 женщин и 76 мужчин) 2 курса (21 до 24 года) Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ), Организация сбора данных осуществлялась на базе экспериментальной лаборатории физиологии СибГМУ, все участники подписывали согласие на участие в исследовании. Статистический анализ собранных данных включал проверку исследуемых параметров на нормальность распределения (критерий Шапиро-Уилка), и корреляционный анализ (критерий Спирмена). Статистический анализ проводился с использованием пакета программного обеспечения STATISTICA 8.0

Результаты. Корреляционный анализ по выборке мужчин (N = 76) (Рис.1) выявил статистически значимые обратные взаимосвязи между параметром «Слишком много информации» и такими составляющими психологического благополучия, как «Жизненные цели» ($r = -0,364$ при $p = 0,003$) и «Самопринятие» ($r = -0,335$ при $p = 0,034$). Таким образом, студенты, отмечающие параметр «Слишком много информации», возможно, не совсем ясно представляют себе жизненные цели, а также процессы саморегулирования и

саморазвития личности студентов на сегодняшний день недостаточно актуализированы, в связи с чем на данном этапе не происходит самосовершенствование и самоактуализация личности. К тому же следует отметить, что параметр «Недостаточно времени» так же коррелирует с «Жизненными целями» ($r = -0,293$ при $p = 0,023$) и «Самопринятием» ($r = -0,314$ при $p = 0,035$). Результаты корреляционного анализа шкал информационной нагрузки и шкал теста «Психологическое благополучие» у студенток-медиков ($N = 157$) представлен на рисунке 1. Исследования показали статистически значимые обратные взаимосвязи между параметром «Недостаточно времени» и такими составляющими психологического благополучия, как «Автономность» ($r = -0,211$ при $p = 0,023$), «Компетентность» ($r = -0,335$ при $p = 0,031$), «Позитивные отношения» ($r = -0,216$ при $p = 0,032$), «Самопринятие» ($r = -0,245$ при $p = 0,021$), «Общий показатель» ($r = -0,287$ при $p = 0,034$). Причем параметр «Сложность поиска качественной информации» статистически значимо обратно коррелирует с единственной составляющей психологического благополучия в этой группе: «Позитивные отношения» ($r = -0,227$ при $p = 0,033$). Следует отметить, что показатель информационной нагрузки «% требований к умственным способностям» статистически значимо прямо коррелирует с единственной составляющей психологического благополучия в этой группе: «Позитивные отношения» ($r = 0,221$ при $p = 0,021$). Студенты как мужского, так и женского пола проявили параметр информационной нагрузки «Недостаточность времени» как наиболее часто коррелирующий с параметрами психологического благополучия.



Рисунок 1. Результаты корреляционного анализа учебно-информационной нагрузки и параметров психологического благополучия у студентов-медиков мужского и женского пола

Интересно отметить, что у студентов-медиков мужского пола этот параметр обратно коррелирует с «Жизненными целями» и «Самопринятием», а у студентов-медиков женского пола с «Автономностью», «Компетентностью», «Самопринятием», а также с «Общим показателем» психологического благополучия. Следует отметить, что у студентов-медиков мужского пола показатель «Слишком много информации» так же отрицательно коррелирует с «Жизненными целями» и «Самопринятием». А у женщин показатель «% требований к умственным способностям» отрицательно коррелирует с «Позитивным отношением».

Рисунок 2 демонстрирует результаты корреляционного анализа шкал учебно-информационной нагрузки с показателями variability сердечного ритма у студентов-медиков мужского пола (N = 76). В ходе анализа обнаружены статистически достоверные прямые корреляции между параметром ЧСС и «Общей рабочей нагрузкой» ($r = 0,351$ при $p = 0,032$). Кроме того, прямые статистически значимые прямые корреляции обнаружены с «Индексом централизации» (ИЦ (VLF+LF)/HF) и показателями информационной нагрузки «Слишком много информации» ($r = 0,372$ при $p = 0,012$), «Недостаточно времени» ($r = 0,416$ при $p = 0,034$) и «Суммарная информационная нагрузка» ($r = 0,423$ при $p = 0,031$). Следует отметить, что между «Индексом вегетативного взаимодействия» (ИБВ LF/HF) и параметром «Недостаток времени» также обнаружены достоверные прямые корреляции (r



$r = 0,393$ при $p = 0,021$).

Рисунок 2. Результаты корреляционного анализа учебно-информационной нагрузки и variability сердечного ритма у студентов-медиков мужского и женского пола.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что у студенток происходит активация парасимпатического отдела нервной системы при проявлении параметра «% требований к умственным способностям», т.е., возможно, организм переходит в режим экономии функциональных ресурсов при взаимодействиях с задачами, требующими повышенных умственных способностей.

Закключение. Таким образом, проанализировав взаимосвязь показателей учебно-информационной нагрузки и ВСР у студентов-медиков, можно констатировать, то у студентов мужского пола показатель ВСР «RMSSD» статистически значимо обратно коррелирует с показателями «Общая нагрузка» и «Недостаток времени». Это можно трактовать как то, что в ситуации, когда студент сталкивается со сложной задачей, то для ее разрешения нужно подключить дополнительные ресурсы, так как этот показатель представляет активацию парасимпатической активности и характеризует расслабление организма [5]. Параметр «Недостаток времени» у студентов-медиков, как мужского, так и

женского пола связан с показателями психологического благополучия. Следует отметить, что студенты мужского пола не могут решить задачу, связанную с нехваткой времени и освоение общей учебной нагрузки без подключения дополнительного физиологического ресурса организма. В то время как студентки-медики начинают экономить функциональные резервы организма при взаимодействии с задачами, требующими повышенных умственных способностей.

Список литературы

1. Chethiyar S. D. M., Major C. H. Impact of information and communication overload syndrome on the performance of students. *Opción: Revista de Ciencias Humanas y Sociales*. 2019. (24): 390–405.
2. Жуковская Л. В., Трошихина Е. Г. Шкала психологического благополучия К. Рифф. *Психологический журнал*. 2011. 32(2): 82–93.
3. Рыбина Е. П., Ангельгардт А. Н. Опросник NASA-TLX для измерения когнитивной нагрузки: адаптация на русскоязычной выборке. Психология познания: Сборник материалов Всероссийской научной конференции памяти Дж. С. Брунера, Ярославль, 2022 год. Ярославль: Общество с ограниченной ответственностью "Филигрань", 2023.: 269–273.
4. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001;(24): 65–87.
5. Vreijling S. R., Troudart, J. F. Brosschot Reduced heart rate variability in patients with medically unexplained physical symptoms: a meta-analysis of HF-HRV and RMSSD . *Psychosomatic medicine*. 2021; 83(1): 2–15.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ЦИФРОВОМ ПРОСТРАНСТВЕ

Л.В. Капилевич*, Ю.А. Карвунис, Ю.Г. Калининкова, Н.А. Карвунис, В.В. Шевченко
Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия
kapil@yandex.ru

Ключевые слова: обучение, цифровая среда, искусственный интеллект

Введение. За последние 10 лет время, проводимое в виртуальном пространстве, увеличилось более чем в 5 раз – с 3.3 до 17.8 ч в неделю. Влияние факторов информационной среды увеличивается с такой скоростью, что детальное и системное изучение их воздействия на индивидуальное и общественное здоровье существенно запаздывает [1]. Установлена связь количества времени, проводимого за экраном цифровых устройств, с различными проблемами со здоровьем, включая избыточный вес, гипертонию, неправильное питание, симптомы депрессии и снижение качества жизни [3]. Напротив, умеренное использование цифровых медиа дает преимущества молодым людям в плане социальной интеграции, снижения депрессии и ощущения общего благополучия [4,5]. Многие авторы отмечают важность физической активности в плане профилактики «цифровой интоксикации», однако практических рекомендаций в этом направлении очень мало. Не рассматриваются возможности использования фиджитал технологий как инструмента профилактики нарушения и обучения контролю телесности [2]. Расширение деятельности в цифровом пространстве в процессе обучения на всех этапах делает актуальным исследование проблемы адаптации к данным условиям и поиска путей профилактики адаптационных расстройств.

Цель. Изучить психофизиологические механизмы адаптации при образовательной деятельности в цифровом пространстве, в том числе при взаимодействии с искусственным интеллектом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 студентов 1 курса. Студентам выдавались поочередно три задания, связанных с грамматикой английского языка. Первое задание студенты должны были выполнить на листе бумаги и сдать преподавателю. Второе задание выполнялось онлайн по предоставленной ссылке. Третье задание так же выполнялось онлайн, но при проверке использовался искусственный интеллект ChatGPT3,5. Задания выполнялись с интервалом не менее недели. При этом каждому студенту дважды (непосредственно перед выполнением задания и сразу после его выполнения) проводился комплекс физиологических и психофизиологических исследований, включающий оценку психокогнитивных функций, регистрацию электроэнцефалограммы и кардиоинтервалограммы, а также определение концентрации гормона кортизола в слюне.

Результаты. Оценка психокогнитивных функций проводилась на программно-аппаратном комплексе «Психотест» компании Нейрософт. Экспресс-методика «Теппинг-тест» предназначена для диагностики силы нервных процессов путем измерения динамики темпа движений кисти. Сила нервных процессов отражает общую работоспособность человека: человек с сильной нервной системой способен выдерживать более интенсивную и длительную нагрузку, чем человек со слабой нервной системой. При слабой нервной системе утомление вследствие психического или физического напряжения возникает быстрее, чем при сильной.

Средняя частота движений снижается при выполнении всех трех заданий, тогда как существенный прирост отклонения кривой регистрируется только при выполнении задания с использованием искусственного интеллекта. Методика «Помехоустойчивость» предназначена для диагностики концентрации и устойчивости внимания. Коэффициент точности Уиппла не различается во всех группах. В то же время число ошибок запаздывания достоверно снижается при использовании искусственного интеллекта. Методика «Простая зрительно-моторная реакция» заключается в том, что обследуемому последовательно предъявляются световые сигналы одного цвета. При появлении сигнала необходимо как можно быстрее нажать на соответствующую кнопку, стараясь при этом не допускать ошибок (ошибками считаются преждевременное нажатие кнопки и пропуск сигнала). Результаты теста позволяют сделать вывод о свойствах и текущем функциональном состоянии центральной нервной системы. Показатели функционального уровня и среднее значение времени реакции не различались между группами. В то же время при использовании искусственного интеллекта достоверно снижалось число пропусков и число преждевременных нажатий, а также среднее время реакции. Методика «Реакция на движущийся объект» предназначена для измерения уравновешенности нервных процессов, то есть степени сбалансированности процессов возбуждения и торможения по силе. Данный тест наиболее чувствителен к условиям выполнения заданий в цифровой среде. При выполнении заданий онлайн мы наблюдаем увеличение числа точных реакций, а также снижение числа опережений. При выполнении заданий с использованием искусственного интеллекта сдвиги еще более выраженные. Цветовой тест Люшера – это проективная методика, которая используется для измерения психофизиологического состояния человека, его стрессоустойчивости, активности и коммуникативных навыков. Цветовой тест способен выявить уровень стрессоустойчивости, коммуникативные способности, психофизиологическое состояние, наличие и причины стресса. Показатель вегетативного баланса существенно возрастает при выполнении задания на бумаге, и существенно снижается при выполнении задания с использованием искусственного интеллекта. Показатель стресса имеет наибольшую величину при выполнении задания на бумаге. Регистрация ЭЭГ с помощью цифрового электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр 4/П» компании Нейрософт. В исследовании оценивались следующие параметры ЭЭГ: средняя амплитуда спектра альфа-, бета- тета-ритмов; средняя мощность спектра альфа-, бета- тета-ритмов. При выполнении задания на листе бумаги мы наблюдаем усиление альфа-ритма и небольшой прирост мю-ритма. При выполнении задания онлайн прирост альфа-ритма

наблюдается в той же степени, прирост мю ритма более выражен и регистрируется прирост тета-ритма. При выполнении задания с использованием ИИ изменения, наиболее выраженные – наблюдается выраженный прирост альфа, мю и тета ритмов. Анализ variability ритма сердца (BPC) выполнялся в покое, а также при проведении ортостатической и клиноритмической проб (определение вегетативного обеспечения). Исследование выполнялось на приборе для комплексного исследования автономной нервной системы ВНС-спектр фирмы ООО «Нейрософт», г. Иваново, РФ. Выполнение всех заданий приводит к увеличению variability кардиоритма, что является свидетельством повышения тонуса симпатического звена вегетативной нервной системы. Наибольшие показатели variability регистрируются при выполнении задания с применением искусственного интеллекта. Содержание кортизола в слюне определялось с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения свободного кортизола в слюне «КОРТИЗОЛ В СЛЮНЕ-ИФА» производства ООО «ХЕМА», РФ. Уровень кортизола в слюне при выполнении заданий на листе бумаги и онлайн был примерно одинаковым. Наиболее выраженные изменения были выявлены при выполнении заданий с использованием искусственного интеллекта.

Заключение: Таким образом, поддержание самоконтроля телесности при работе в цифровой среде, особенно с использованием искусственного интеллекта, сопровождается повышенным напряжением всех функциональных механизмов и возрастанием уровня стресса. Основным критерием оценки уровня адаптации при образовательной деятельности в цифровом пространстве могут служить показатели психофизиологических тестов, связанных с сенсорным восприятием и двигательной активностью:

- степень отклонения кривой работоспособности от исходного уровня в теппинг-тесте,
- число ошибок запаздывания в тесте «Помехоустойчивость»,
- вегетативный баланс в тесте Люшера,
- число пропусков, число преждевременных нажатий и среднее значение времени реакции при проведении пробы «Простая зрительно-моторная реакция»,
- число точных реакций и число опережений при проведении пробы «Реакция на движущийся объект».

Дополнительными критериями могут служить величина медленных ритмов электроэнцефалограммы (мю и тета), активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и содержание кортизола в слюне.

Список литературы

1. Грязнова Е.В. Противоречия цифрового высшего образования в информационной культуре современного общества. *Вестник Минского университета*. 2023; 11(1): 42-48.
2. Карвунис Ю.А., Карвунис Н.А., Капилевич Л.В. Сравнительная оценка спортивной деятельности в реальном и виртуальном пространстве. *Теория и практика физической культуры*. 2022; (11): 40-42.
3. Коновалов А. А., Божкова Е. Д. Влияние современной цифровой среды на психическое здоровье. *Медицинский альманах*. 2021; 66(1).
4. Коровникова Н. А. Искусственный интеллект в современном образовательном пространстве: проблемы и перспективы. *Социальные новации и социальные науки*. 202; 4(2): 72-76.
5. Ligorio M.B., Talamo A., Simons, R.J. Euroland: a virtual world fostering collaborative learning at a distance. *Proceedings of The First Research Workshop of EDEN "Research and Innovation in Open and Distance Learning"*, Prague, 16-17 March 2000, 236-239.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, КАК МАРКЕР АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИГРАНТОВ

А.В. Карпов^{1*}, А.В. Ненашева¹

¹Южно-Уральский государственный университет (НИУ), г. Челябинск, Россия
karpovav@susu.ru

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, студенты-мигранты, адаптация.

Введение. В условиях глобализации миграция населения является неотъемлемым элементом мирового развития. Процесс миграции сопряжен с комплексным психофизиологическим стрессом, включающим в себя: аккультурационный шок, социальную изоляцию и перестройку систем организма [2]. Адаптационный потенциал организма понимается как интегральная характеристика, отражающая его способность адекватно реагировать на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды, поддерживая гомеостаз [1]. Адаптационный стресс приводит к дисбалансу вегетативной регуляции, проявляющемуся в усилении активности симпатического отдела и ослаблении вагусного влияния [5]. Снижение общих показателей вариабельности сердечного ритма (SDNN, RMSSD, pNN50, мощность HF-спектра), расценивается как маркер напряжения регуляторных систем и предиктор неблагоприятных исходов, связанных со стрессом [3,4].

Цель. Оценить динамику адаптационного потенциала у студентов-мигрантов из Туркменистана на первом курсе в течение учебного года по показателям вариабельности сердечного ритма.

Материал и методы. В лонгитюдном исследовании приняли участие студенты первого курса из Туркменистана (n=36; m=27, ж=9), средний возраст 23,5±2,9 года. Исследование проходило в два этапа. Первый этап - в осенний период, в течение месяца после приезда студентов в новые климатогеографические и социальные условия. Второй этап - в апреле, через полгода после проведения первого этапа обследования, в середине весеннего учебного семестра. Мониторинг состояния вариабельности сердечного ритма проводился посредством записи ЭКГ программно-аппаратным комплексом "Омега-М" ("Динамика", Санкт-Петербург) в течение 5 минут в положении сидя в состоянии покоя в утренние часы. Оценивались временные и спектральные показатели (SDNN, RMSSD, pNN50, мощность HF-спектра, AMo). По каждому показателю рассчитывались процентные изменения по формуле: $\Delta\% = \frac{V_2 - V_1}{V_1} \times 100$; где $\Delta\%$ - процентное изменение, V_1 – показатель I этапа, V_2 – показатель второго этапа. На основе полученных данных, каждый участник был отнесён к одной из трёх условных подгрупп: негативная динамика (со снижением всех показателей), стабильные показатели (с сохранением значений показателей в референсных диапазонах, либо изменением в пределах $\pm 10\%$), улучшение показателей (изменение показателей $> 10\%$). Данное исследование проводилось с личного согласия обследуемых.

Результаты. Сравнительный анализ показателей вариабельности сердечного ритма, зарегистрированных с промежутком в полгода, выявил у мужской части выборки более выраженное снижение показателей, отражающих активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы: RMSSD, pNN50. Одновременно наблюдался рост индекса AMo, что указывает на усиление симпатической активности и централизацию управления ритмом сердца. В отличие от мужчин, женская часть выборки показала значительно более высокую устойчивость к стрессовым воздействиям. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у девушек была минимальной. Следует отметить, что в данной выборке общий показатель вариабельности SDNN практически не изменился (-2,0%), в то время как у юношей его снижение достигло 15,8% (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей ВСР в выборке

Показатель	Мужчины (n=27)			Женщины (n=9)		
	I этап (M ± σ)	II этап (M ± σ)	Δ%	I этап (M ± σ)	II этап (M ± σ)	Δ%
SDNN, мс	53,8±5,2	45,3±5,2	-15,8%	59,3±6,1	58,1±5,8	-2,0%
RMSSD, мс	35,6±6,3	25,1±7,8	-29,5%	46,8±7,9	43,2±7,2	-7,7%
pNN50, %	14,2±2,9	8,1±3,5	-43,0%	20,5±3,8	18,3±3,5	-10,7%
HF, мс/Гц ²	405±75	298±86	-26,4%	512±94	486±89	-5,1%
AMo, %	43,5±5,8	56,2±7,9	+29,2%	34,2±4,3	38,1±4,7	+11,4%

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных гендерных различий в адаптационном потенциале студентов-мигрантов. Мужчины проявляют большую уязвимость к комплексному воздействию новых климатических условий, аккультурационного стресса, академической нагрузки, что проявляется в нарушении вегетативного баланса с выраженным преобладанием симпатической активности. Женщины, напротив, демонстрируют более эффективные механизмы компенсации стрессовых воздействий и сохраняют относительную стабильность вегетативной регуляции (табл. 2).

Таблица 2. Оценка динамики адаптационных возможностей

	Мужчины (n=27)	Женщины (n=6)
Негативная динамика	74,1%	44,4%
Стабильные показатели	14,8%	44,4%
Улучшение показателей	11,1%	11,1%

Заключение. Начальный период пребывания иностранных студентов в новых условиях характеризовался мобилизацией резервов, в то время как ко второму этапу обследования кумулятивная нагрузка, такая как хронический академический стресс, аккультурация, возможная сезонная депривация привела к формированию состояния "неустойчивой адаптации" с преобладанием симпатотонических влияний. Снижение парасимпатической активности является неблагоприятным признаком, повышающим риск развития психосоматических расстройств. Выявленные различия в адаптационных возможностях подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к разработке программ психофизиологической поддержки студентов-мигрантов с учетом гендерных особенностей вегетативной реактивности.

Список литературы

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М: Медицина, 1979. 298 с.
2. Бардецкая Я. В. Потылицина В.Ю. Психология и психофизиология стресса. Красноярск: КГПУ им. В.П. Астафьева, 2020. 208 с.
3. Вариабельность ритма сердца: применение в кардиологии: монография / В.А. Снежицкий, В.И. Шишко, Е.В. Зуховицкая, М.С. Дешко. – Гродно: ГрГМУ, 2010. 212 с.
4. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2000. 183 с.
5. Функциональные и метаболические эффекты симпатoadреналовой системы и стресс: монография / С.О. Тапбергенов, Т.С. Тапбергенов, N. Hahn, Б.С. Советов. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2019. 138 с.

МИРОВОЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОРНК ЭКЗОСОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Т.Э. Квон*, А.Л. Чернышова, С.Н. Тамкович

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика

Е. Н. Мешалкина, г. Новосибирск, Россия

kvon_t@meshalkin.ru

Ключевые слова: микроРНК, диагностика и прогноз рака эндометрия, внеклеточные везикулы крови.

Введение. Рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующие позиции по смертности среди опухолей женской репродуктивной системы. Заболеваемость РЭ продолжает расти на фоне отсутствия снижения выявления заболевания на запущенных стадиях – в 2023 г число впервые выявленных случаев РЭ в РФ составило 29233 человек, а число умерших – 7097 человек [1]. В связи с этим, актуальной задачей молекулярной медицины являются повышение эффективности выявления РЭ и повышение эффективности противоопухолевой терапии [2]. Известно, что все клетки, и в том числе опухолевые, секретируют экзосомы. Поскольку эти циркулирующие в крови малые везикулы отражают гетерогенный молекулярный портрет опухоли, их можно использовать для выявления РЭ методом жидкостной биопсии. В мире, на данный момент, ведутся разработки таких диагностических систем в Китае, США и других странах, однако пока отсутствуют внедренные диагностические тест-системы на их основе. В частности, поскольку в составе экзосом крови опухолевого происхождения присутствуют опухолеассоциированные микроРНК, оценка их уровня является одним из перспективных подходов для разработки диагностической тест-системы методом жидкостной биопсии.

Цель. Проанализировать имеющиеся современные данные об использовании микроРНК экзосом для диагностики и оценки эффективности лечения рака эндометрия.

Материалы и методы. Систематический поиск статей в базе данных PubMed, Scopus был выполнен в апреле 2025 года с использованием строки «Endometrial neoplasms and exosomes» + «Endometrial neoplasms and EVs», по системе Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) были отобраны статьи. Для выбора перспективных микроРНК, использовался биоинформатический метод анализа с помощью баз данных: miRPathv4, string, pantherdb. Результаты. С помощью базы данных ДИАНА выявлено влияния miR-126-5p и miR-194-5p, miR-20b - 5p, miR-451a, miR-1180-3p, miR-15a-5p на 61 генов, которые участвуют в процессах канцерогенеза при раке эндометрия, и в сигнальных путях канцерогенеза [3]. Взаимодействия между белками, которые кодируются данными генами, были проанализированы с помощью базы данных STRING. Все проанализированные белки вовлечены в сеть взаимодействий, что проверено в базе данных PANTHER.

Заключение. Найденные кандидаты для исследования микроРНК экзосом являются перспективными мишенями для исследования.

Список литературы

1. Онкогинекология: Национальное руководство / Г. Р. Абузарова, И. И. Алентов, С. В. Анпилогов [и др.]; Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с. – (Национальные руководства). – ISBN 978-5-9704-5329-2. – DOI 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384. – EDN RCNLIG.
2. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Крицкая Н. Г., Суходоло И. В. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия. *Российский онкологический журнал*. 2005; (3): 22-25.
3. Guo T., Zhao Y., Zeng J., Tang E., Zhang Y., Wu L. Effect of prior adjuvant radiotherapy on immunotherapy outcomes in recurrent endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2025; 35(9):101937. DOI: 10.1016/j.ijgc.2025.101937. Epub 2025 May 16. PMID: 40456672.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ВВЕДЕНИИ АЛКАЛОИДА ЗОНГОРИНА НА МОДЕЛИ СИНДРОМА ТАКОТСУБО

М. Килин *, Б.К. Курбатов, А.В. Мухомедзянов
НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия
e-mail: Kilin112233@gmail.com

Ключевые слова: синдром такотсубо, кардиопротекция, сократимость.

Введение. Стрессовая кардиомиопатия (синдром такотсубо) – редкое заболевание, которое наблюдают у 0,6 – 2,5% больных острым коронарным синдромом. Частота встречаемости синдрома такоцубо (СТ) в 9 раз выше у женщин, в возрасте 60-70 лет, чем у мужчин. Госпитальная летальность среди больных СТ соответствует 3,5% - 12%, что соответствует летальности при остром инфаркте миокарда (ОИМ) с подъёмом сегмента ST (STEMI) [1]. У больных СТ уровень катехоламинов повышен, поэтому полагают, что возникновение СТ связано с чрезмерной активацией симпатoadреналовой системы. Стресс-индуцированное повреждение сердца (СИПС) является результатом активации β_1 -адренорецепторов [2].

Цель. Оценить эхокардиографические параметры сократимости сердца при введении алкалоида зонгорина на модели синдрома такотсубо.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 60 крысах-самках Вистар. Каждая экспериментальная группа включала по 12 животных. Иммобилизационный стресс моделировали путём фиксации животных на спине на протяжении 24 часов с предшествующим 16-ти часовым голодом. Экспериментальное моделирование синдрома такотсубо производилось путем однократной инъекции внутрибрюшинно (в/б) β -адреномиметика изопротеренола в дозе 50 мг/кг. В течение суток животным, подверженным моделированию СТ, производили трехкратную инъекцию алкалоида зонгорина в/б в дозе 10 мг/кг. Период полужизни алкалоида зонгорина составляет 1 ч 34 минуты, поэтому препарат вводили с интервалом 8 часов. Общая доза составляла 30 мг/кг [4]. Оценка сократимости проводилась с помощью системы визуализации Vevo 3100. Статистический анализ проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса с использованием пакета программ STATISTICA 13, гипотезы принимали при уровне значимости $< 0,05$.

Результаты. Введение алкалоида зонгорина в дозе 10 мг/кг улучшало эхокардиографические параметры сердца, по сравнению со стресс-контролем, а именно конечно-систолический объем по сравнению со стресс-контролем, увеличился на 12%, ударный объем увеличился на 10%, сердечный выброс увеличился на 12%. Введение алкалоида зонгорина при изопротериноловой модели синдрома такотсубо не оказывало влияния по отношению к контрольной группе.

Заключение. Результаты эксперимента показали наличие кардиопротекторного действия алкалоида зонгорина в дозе 10 мг/кг при иммобилизационной модели СТ. Благодаря выраженным анксиолитическим свойствам, препарат снижал уровень эмоционального стресса, что сопровождалось улучшением показателей сократительной функции ЛЖ. В то же время, на экспериментальной модели синдрома такотсубо методом однократной инъекции изопротеренола в дозе 50 мг/кг не было замечено статистически значимого эффекта, что свидетельствует об отсутствии кардиопротекции. Источник финансирования: грант Томского НИМЦ «Рецепторный и сигнальный механизм кардиопротекторного, антиульцерогенного и антиноцицептивного эффектов алкалоида зонгорина».

Список литературы

1. Прокудина Е.С., Курбатов Б.К., Маслов Л.Н. Клиническая картина стрессорной кардиомиопатии (синдром такотсубо) и проблема дифференциальной диагностики с

- острым инфарктом миокарда. *Кардиология* 2020; 60(11): 137-147. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n777>
2. Kurbatov BK, Prokudina ES, Maslov LN, Naryzhnaya NV, Logvinov SV, Gorbunov AS, Mukhomedzyanov AV, Krylatov AV, Voronkov NS, Sementsov AS, Zavadovsky KV, Saushkin VV, Nagarajan RP, Oeltgen PR. The role of adrenergic and muscarinic receptors in stress-induced cardiac injury. *Pflugers Arch.* 2021;473(10):1641-1655. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02602-6>
 3. Tsikas D., Redfors B. Pilot study on acute effects of pharmacological intraperitoneal L-homoarginine on homeostasis of lysine and other amino acids in a rat model of isoprenaline-induced takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(9): 4734.
 4. Li Y. et al. Songorine promotes cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2 induction during sepsis. *Redox biology.* 2021;38: 101771.

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ИНКАПСУЛЯЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА В ЭКЗОСОМЫ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАГРУЗКИ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

М.В. Кобзев*, П.А. Пыхтина, С.Р. Адешелидзе, Н.Н. Диденко

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Ставрополь, Россия
e-mail: maximcobzev@mail.ru

Ключевые слова: доксорубицин, экзосомы, нейробластомы, проточная цитометрия

Введение. Разработка целевых систем доставки химиотерапевтических препаратов представляет собой перспективное направление повышения безопасности противоопухолевой терапии. Доксорубицин, являясь одним из наиболее эффективных цитостатиков, обладает выраженной системной токсичностью, что ограничивает его клиническое применение [1] Использование экзосом в качестве средств доставки позволяет снизить побочные эффекты химиотерапии [2]

Цель. Оптимизация методов инкапсуляции доксорубицина в экзосомы и оценка эффективности загрузки с использованием метода проточной цитометрии.

Материалы и методы. Исследование проводили на клетках нейробластомы мышинной линии Neuro2a. Секрет клеток нейробластомы, содержащий фракцию экзосом, выделяли из супернатанта после инкубации клеток Neuro2a в стерильном фосфатном буфере при комнатной температуре в течение 24 ч [3]. Инкапсуляцию доксорубицина проводили двумя методами: пассивной загрузкой методом замораживания/оттаивания [4] и инкубацией при различной температуре (4°C, 25°C, 37°C) [5]. Оценку эффективности загрузки проводили на проточном цитометре ACEA Novocyte 3000 с использованием естественной флуоресценции доксорубицина (возбуждение 488 нм, детекция в канале PE). Анализ размера и концентрации экзосом выполняли на наночастицевом анализаторе NanoSight NS300.

Результаты. Проточная цитометрия позволила достоверно оценить эффективность загрузки доксорубицина в экзосомы без использования дополнительных флуоресцентных меток. Метод замораживания/оттаивания показал эффективность 45,7±3,1%, в то время как простая инкубация при разных температурах демонстрировала эффективность от 12,4±2,1% (4°C) до 28,9±2,8% (37°C). Корреляционный анализ выявил зависимость между размером экзосом и эффективностью загрузки ($r=0,78$, $p<0,01$).

Заключение. Разработан метод оценки эффективности загрузки доксорубицина в экзосомы с использованием проточной цитометрии на основе естественной флуоресценции препарата. Установлено, что метод замораживания/оттаивания обеспечивает наибольшую эффективность инкапсуляции доксорубицина в экзосомы (45,7%). Выявлена корреляция

между размером экзосом и эффективностью загрузки доксорубина. Показана перспективность использования проточной цитометрии для контроля качества экзосомальных препаратов доксорубина.

Список литературы:

1. Han Y., Jones T.W., Dutta S., Zhu Y., Wang X., Narayanan S.P., Fagan S.C., Zhang D. Overview and update on methods for cargo loading into extracellular vesicles. *Processes* (Basel). 2021;9(2):356. DOI:10.3390/pr9020356. PMID: 33954091; PMCID: PMC8096148.
2. Пыхтина П.А., Кобзев М.В., Хабекирова С.А. Возможность применения β -дефензина в регенеративной биомедицине в комбинации с секретомом МСК. В: Материалы VI Национального конгресса по регенеративной медицине; 2024 ноя 13–15; Санкт-Петербург, Россия. Санкт-Петербург: Эко-Вектор; 2024. с. 824–825. EDN ZXZDCI.
3. Кобзев М.В., Пыхтина П.А., Хабекирова С.А., Диденко Н.Н. Выделение экзосом МСК при помощи магнитной сепарации. В: Материалы VI Национального конгресса по регенеративной медицине; 2024 ноя 13–15; Санкт-Петербург, Россия. Санкт-Петербург: Эко-Вектор; 2024. с. 445–446. EDN ZGZIII.
4. Zhuang J., Tan J., Wu C., Zhang J., Liu T., Fan C., Li J., Zhang Y. Extracellular vesicles engineered with valency-controlled DNA nanostructures deliver CRISPR/Cas9 system for gene therapy. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(16):8870–8882. DOI:10.1093/nar/gkaa683. PMID: 32810272; PMCID: PMC7498310.
5. Zhang Y., Li J., Gao W., Xie N. Exosomes as anticancer drug delivery vehicles: prospects and challenges. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27(10):293. DOI:10.31083/j.fbl2710293.

ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

А.Д. Кожемякина^{1,2*}, Т.А. Замошина^{2,3}, А.А. Гостюхина^{1,2}, О.С. Дорошенко^{1,3}, О.Б. Жукова¹, К.В. Зайцев¹, В.А. Тонкошкур¹

¹ФГБУ Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России, г. Солнечногорск, Россия

²ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

e-mail: anna.kozhemyakina.04@mail.ru

Ключевые слова: растительный экстракт; тест «открытое поле»; стрессорное воздействие; адаптационная активность.

Введение. Фитотерапия представляет собой перспективное направление, способное оказывать не только лечебное и профилактическое действие при различных заболеваниях, но и повышать адаптационные возможности здорового организма при действии дестабилизирующих факторов. Особое внимание уделяется растительным адаптогенам, которые легко включаются в биохимические процессы организма, оказывая многостороннее, регулирующее действие [1].

Цель. Оценить влияние экстракта растительного происхождения на поведенческие, гематологические и биохимические показатели самцов лабораторных крыс при ежедневном внутрижелудочном введении, которое оказывает на животных хроническое стрессорное воздействие [2,3].

Материалы и методы. Эксперимент проведен весной 2024 года на 18 половозрелых самцах крыс «Wistar» (массой 200-220 г). Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме, со свободным доступом к воде и пище. Все процедуры выполняли согласно правилам и рекомендациям гуманного обращения с лабораторными животными, используемыми для экспериментальных и иных научных целей (*Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes*). Крыс рандомизировали на 3 группы: интактная (без воздействия), контрольная (внутрижелудочное введение воды), опытная (внутрижелудочное введение экстракта). Исследуемый экстракт представлял собой композицию на основе лабазника и торфа. Введение веществ в жидком виде осуществлялось ежедневно через зонд в дозе 0,5 мл на 100 г массы тела животного. На 30-й день эксперимента исследовали поведенческие реакции лабораторных крыс в тесте «открытое поле». Далее осуществляли забор периферической крови для гематологического анализа путём разреза десны между нижними резцами крыс. Образцы собирали в пробирки с ЭДТА и исследовали на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе PCE-90 Vet (High Technology, США). Затем животных под CO₂-наркозом выводили одномоментным декапитированием для получения сыворотки и последующего биохимического анализа, который проводили с соблюдением стандартизованных методик на апробированных заводских реагентах «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург) с помощью биохимического полуавтоматического анализатора «Chem-7» (Erba Group, Индия). Статистическую обработку полученных результатов выполняли в программе Past 4 (Норвегия).

Результаты. Ранее показано, что сама процедура внутрижелудочного введения выступает в роли хронического стрессорного фактора [2,3] и отражается в последующем на предъявлении острого стрессора, каким выступает тест «открытое поле». Исследуемые показатели демонстрируют изменения в поведенческих паттернах лабораторных крыс контрольной группы со стороны эмоциональной составляющей поведения, у самцов произошло снижение частоты груминга на 200% ($p_0 < 0,01$) по отношению к интактной группе. При этом другие компоненты оставались без изменений. У крыс опытной группы нет достоверных различий по всем исследуемым параметрам в сравнении с аналогичными показателями животных контрольной группы, что говорит о выраженности уже сформированных адаптивных процессов в ответ на «новые, потенциально опасные стимулы». Гематологический анализ показал достоверное различие некоторых параметров крови в контрольной группе по сравнению с интактной (Рисунок 1). На фоне нормального общего количества лейкоцитов отмечено снижение содержания гранулоцитов на 30% ($p_0 < 0,05$). У крыс данной группы также наблюдалось сокращение общего количества эритроцитов на 29% и содержания гемоглобина на 26% ($p_0 < 0,05$). Исследуемые показатели периферической крови животных контрольной группы демонстрируют выраженные изменения в ответ на ежедневное стрессирование при внутрижелудочном введении воды. Данные изменения носят приспособительный характер и являются показателем адаптационной мобильности организма [4]. У животных опытной группы выявлены достоверные различия в сравнении с контрольной группой (Рисунок 1). Число лимфоцитов снизилось на 64% ($p_1 < 0,05$), а количество эритроцитов увеличилось на 70% ($p_1 < 0,05$). Однако оба показателя были приближены к интактной группе, что свидетельствует об их нормализации при введении экстракта растительного происхождения. Снижение относительного и абсолютного количества лимфоцитов у самцов опытной группы, может быть, обусловлено влиянием экстракта на баланс провоспалительных и противовоспалительных факторов, направленным на оптимизацию функционального состояния иммунной системы в условиях стрессорного воздействия [5]. Нормализация уровня эритроцитов, вероятно, связана с усилением эритропоэза под действием биологически активных веществ, содержащихся в экстракте растительного происхождения.

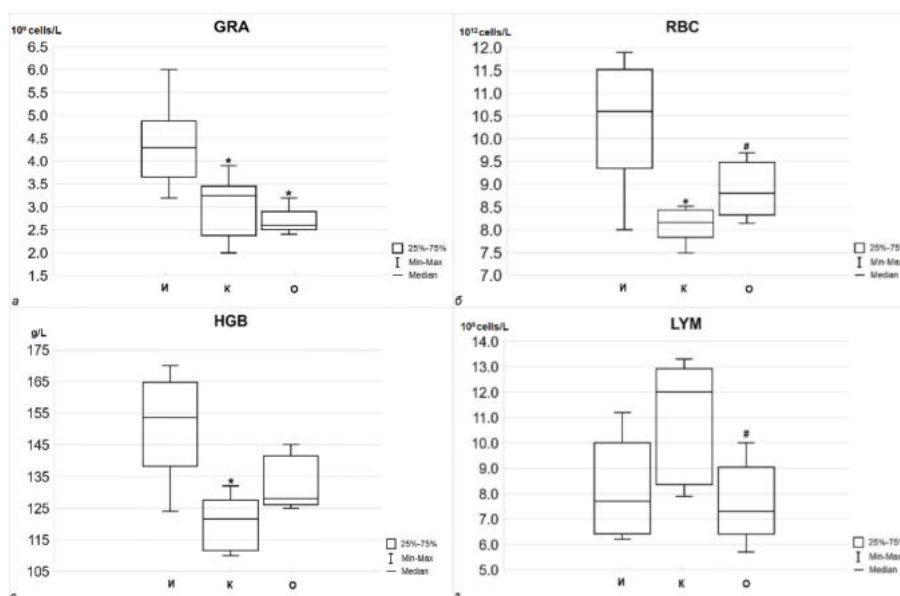


Рисунок 1 – Гематологические показатели самцов крыс при внутрижелудочном введении жидкостей: а – содержание гранулоцитов; б – общее количество эритроцитов; в – содержание гемоглобина; г – содержание лимфоцитов; И – интактная группа; К – контрольная группа; О – опытная группа; * – уровень статистической значимости по отношению к интактной группе, # – уровень статистической значимости по отношению к контрольной группе

Проведенный биохимический анализ сыворотки крови показал достоверное изменение липидного обмена (Рисунок 2), отмечено снижение общего холестерина у крыс контрольной группы на 73% ($p_0 < 0,01$) относительно интактных животных. Одновременно отмечено снижение активности цитолитических ферментов: АЛТ снизилось на 65% ($p_0 < 0,01$), а АСТ – на 206% ($p_0 < 0,01$). В опытной группе выявлено снижение уровня глюкозы на 188% ($p_1 < 0,01$) по сравнению с контролем. Также отмечена нормализация уровня холестерина и повышение активности АСТ относительно пониженных значений у крыс контрольной группы.

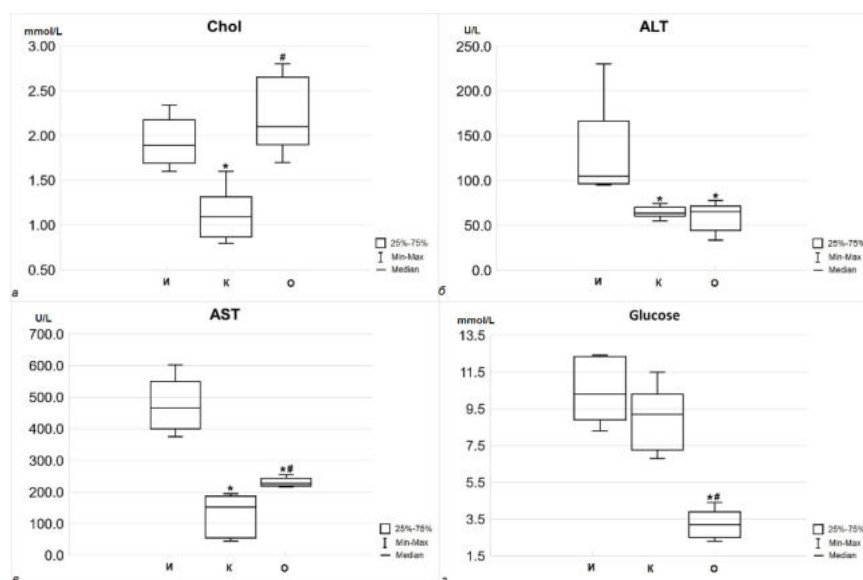


Рисунок 2 – Биохимические показатели самцов крыс при внутрижелудочном введении жидкостей: а – общий холестерин; б – аланинаминотрансфераза; в – аспаратаминотрансфераза; г – глюкоза; И – интактная группа; К – контрольная группа; О – опытная группа; * – уровень статистической значимости по отношению к интактной группе, # – уровень статистической значимости по отношению к контрольной группе

Закключение. Исследуемый экстракт обеспечил более эффективную адаптацию самцов крыс при тестировании в условиях открытого поля, восстановил некоторые

гематологические показатели, измененные в условиях стресса (процедура внутривенного введения). При курсовом введении экстракт проявил гипогликемический эффект, восстановил концентрацию общего холестерина и повысил сывороточный уровень аспартатаминотрансферазы, сниженных в контрольной группе.

Список литературы

1. Мануйлов Б.М., Леонтьев В.К. Некоторые научно-практические обоснования высокой терапевтической эффективности инновационных фитопрепаратов в медицине. *Новое в стоматологии*. 2017;(4):51-64.
2. Евдокимова О.В., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации. *Вестник ВГМУ*. 2015;(1):18-25.
3. Прокопова А.В., Замощина Т.А., Гостюхина А.А. [и др.]. Влияние физиологического раствора при разных способах введения на некоторые показатели функционального состояния крыс в условиях физической нагрузки. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(2):27-32. DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-2-27-31.
4. Дроздов Д.Н., Кравцов А.В. Влияние физической нагрузки на показатели периферической крови человека. 2015;45(1):23-28.
5. Петрова Е.И., Иванов А.А., Сидоров Д.В. Иммуномодулирующее действие пантокрина в условиях стресса. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2018;21(3):16-22.

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ И СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.В. Кологривова^{1*}, А.А. Дмитрюков¹, Н.В. Нарыжная¹, О.А. Кошельская¹, О.А. Харитонов¹, А.И. Выросткова¹, Е.С. Кравченко¹, В.В. Евтушенко¹, Т.Е. Суслова¹

¹НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

e-mail: kiv@cardio-tomsk.ru

Ключевые слова: сосудистое старение, тимус, Т-лимфоциты, Т-регуляторные лимфоциты, миелоидные клетки-супрессоры

Введение. Показано, что функциональное и морфологическое старение сосудов может быть кумулятивно оценено на основании индекса сосудистого старения, который рассчитывается исходя из величины сосудистой жесткости и толщины комплекса «интимамедиа» сонных артерий [1]. Известно, что различные регуляторные субпопуляции клеток иммунной системы вносят вклад в реализацию биологического старения [2-4], однако иммунорегуляторный паттерн, ассоциированный со старением сосудов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, остается изученным недостаточно.

Цель. Исследовать состав иммунорегуляторных популяций клеток периферической крови и тимуса у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), в зависимости от величины сосудистого старения.

Материалы и методы. В исследование вошло 58 пациентов с хронической стабильной ИБС (38 мужчин и 20 женщин в возрасте 64 (58; 67) лет). Наличие атеросклероза коронарных артерий было подтверждено с помощью селективной коронарной ангиографии. Индекс сосудистого старения (ИСС) рассчитывали по данным осциллометрической артериографии (прибор «TensioMed», Венгрия) и ультразвукового сканирования в В-режиме в правой и левой общей сонной артерии (диагностическая система «ACUSON» 128 XP/10, США) [1]. В периферической крови методом проточной цитометрии с визуализацией (AMNIS Flow Sight, США) оценивали абсолютное и относительное содержание CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов, NK, NKT-клеток, субпопуляций миелоидных клеток-супрессоров (моноцитарных (M-MDSC), полиморфноядерных (PMN-MDSC), ранних (eMDSC)), FoxP3⁺ Т-регуляторных лимфоцитов. У 16 пациентов,

направленных на аортокоронарное шунтирование, в биоптатах за грудиной тимус-замещающей жировой ткани оценивали содержание CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK, NKT-клеток (все реагенты – «BD Biosciences», США).

Результаты. Медиана ИСС составила 82,5 баллов. Мы разделили общую выборку пациентов на подгруппы: подгруппа 1 (с ИСС <82,5 баллов) и подгруппа 2 (с ИСС ≥82,5 баллов). Ожидаемо, пациенты из подгруппы 2 были несколько старше (65,0 (62,0; 68,0) лет против 61,5 (54,5; 67,0) лет; $p=0,024$) и характеризовались большей продолжительностью ИБС (5,0 (1,0; 12,0) лет против 2,0 (1,0; 6,0) лет; $p=0,032$). В периферической крови у пациентов подгруппы 2 мы выявили увеличение абсолютного содержания ранних MDSC (eMDSC), сопровождающееся снижением абсолютного и относительного содержания цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов (Таблица 1). Известно, что по мере старения CD8⁺ Т-лимфоциты являются более склонными к апоптозу [5]. При этом пациенты подгруппы 2 характеризовались меньшим соотношением CD8⁺/eMDSC и NKT/eMDSC по сравнению с пациентами подгруппы 1: 27,5 (18,9; 41,0) против 62,7 (36,5; 229,9) ($p=0,027$) и 57,4 (40,7; 105,4) против 167,8 (74,4; 270,6) ($p=0,035$), соответственно, что может свидетельствовать об увеличении относительной иммуносупрессии и иммунологическом старении.

Таблица 1. Содержание иммунорегуляторных клеток в крови

Параметры	Общая выборка (n=58)	Индекс сосудистого старения <82,5 баллов (n=30)	Индекс сосудистого старения ≥82,5 баллов (n=28)	p
CD4, %	43,18 (35,77; 51,76)	45,11 (38,10; 52,64)	39,51 (33,12; 49,01)	0,160
CD4, × 10 ⁹ /л	2,90 (2,07; 3,51)	2,99 (2,20; 3,52)	2,72 (1,95; 3,25)	0,407
CD8, %	4,32 (3,25; 8,75)	6,10 (3,98; 15,19)	4,06 (2,71; 4,32)	0,025
CD8, × 10 ⁹ /л	0,30 (0,23; 0,58)	0,42 (0,23; 0,91)	0,26 (0,19; 0,30)	0,023
CD4/CD8	9,09 (4,51; 13,28)	5,00 (3,52; 13,31)	9,32 (8,59; 12,64)	0,211
NKT, %	7,22 (4,32; 9,69)	7,44 (3,67; 8,88)	5,96 (5,05; 13,28)	0,649
NKT, × 10 ⁹ /л	0,44 (0,31; 0,71)	0,44 (0,24; 0,68)	0,44 (0,32; 0,87)	0,519
NK, %	0,62 (0,45; 1,09)	8,89 (5,51; 16,12)	8,92 (7,21; 15,66)	0,623
NK, × 10 ⁹ /л	0,62 (0,45; 1,09)	0,64 (0,32; 1,08)	0,57 (0,48; 1,47)	0,850
PMN-MDSC, %	0,03 (0,02; 0,05)	0,02 (0,02; 0,04)	0,02 (0,02; 0,05)	0,974
PMN-MDSC, × 10 ⁶ /л	0,67 (0,40; 1,39)	0,60 (0,41; 1,40)	0,80 (0,38; 1,35)	0,907
M-MDSC, %	0,11 (0,06; 0,40)	0,08 (0,05; 0,25)	0,15 (0,08; 0,49)	0,122
M-MDSC, × 10 ⁶ /л	2,81 (1,22; 9,25)	2,05 (1,18; 6,71)	4,28 (2,50; 13,47)	0,074
eMDSC, %	0,25 (0,13; 0,43)	0,20 (0,08; 0,39)	0,32 (0,19; 0,52)	0,070
eMDSC, × 10 ⁶ /л	7,02 (3,35; 11,86)	5,08 (1,39; 7,96)	8,60 (5,86; 12,03)	0,014
CD4+CD25 ^{hi} FoxP3+, %	5,95 (4,57; 6,79)	5,52 (4,28; 6,62)	5,92 (4,57; 7,44)	0,254
CD4+CD25 ^{hi} FoxP3+, × 10 ⁷ /л	5,60 (3,14; 7,80)	5,58 (3,97; 6,65)	5,65 (3,45; 8,36)	0,563

* Приведен уровень значимости различий p между подгруппами с различной величиной индекса сосудистого старения.

При этом в тимусе в подгруппе пациентов с ИСС ≥82,5 баллов относительное содержание NKT-клеток было выше, чем у пациентов с ИСС <82,5 баллов (Рисунок 1)

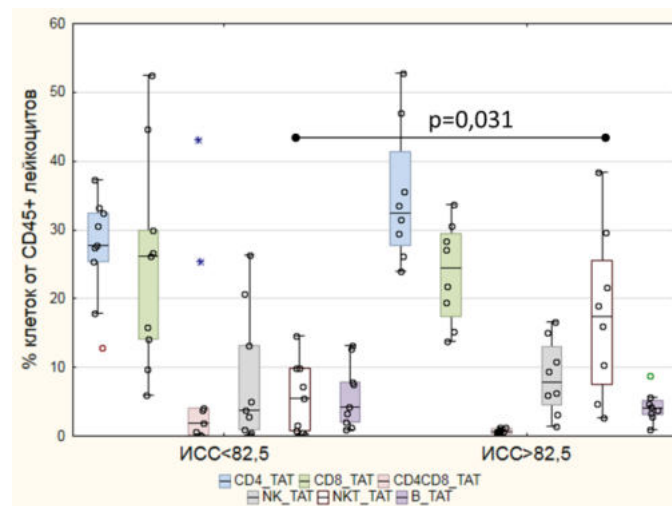


Рисунок 1. Относительное содержание лимфоидных субпопуляций в тимусной ткани пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от величины индекса сосудистого старения (ИСС)

В соответствии с данными множественной логистической регрессии, хронологический возраст и абсолютное количество $eMDSC$ были ассоциированы с увеличением ИСС выше медианного уровня. Характеристики модели представлены в таблице 2 (чувствительность: 77,4%; специфичность: 65,4%; $p=0,008$). Несмотря на то, что хронологический возраст не являлся значимым фактором, определяющим увеличение ИСС, он увеличивал общую предсказательную силу модели. На рисунке 2 представлена ROC-кривая, описывающая модель (площадь под кривой (AUC)=0,718).

Таблица 2. Модель логистической регрессии, позволяющая прогнозировать увеличение индекса сосудистого старения выше медианного значения

Параметры	Вес	95% CI (Нижняя)	95% CI (Верхняя)	p
$eMDSC$, $\times 10^6/л$	1,105	1,001	1,219	0,047
Возраст	1,051	0,984	1,122	0,139

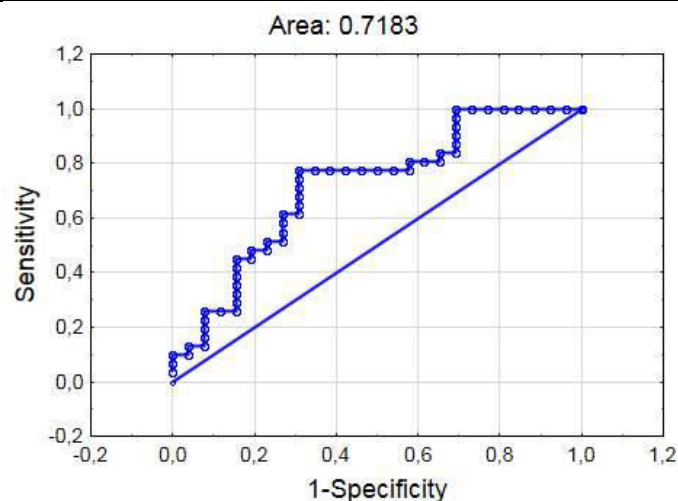


Рисунок 2. ROC-кривая множественной логистической регрессии для классификации пациентов на группы с индексом сосудистого старения ниже и выше 82,5 баллов

Заключение. Увеличение сосудистого старения пациентов с хронической ИБС ассоциируется со снижением содержания $CD8^+$ Т-лимфоцитов и увеличением содержания ранних миелоидных супрессоров в периферической крови, а также увеличением доли НКТ-клеток в тимусе, что может выступать в качестве признаков воспалительного и иммунологического старения в данной когорте больных.

Список литературы:

1. Wadström N.B., Fatehali A.H., Engström G., Nilsson P.M. A vascular aging index as independent predictor of cardiovascular events and total mortality in an elderly urban population. *Angiology*. 2019;70(10):929-937. DOI: 10.1177/0003319719857270.
2. Carrasco E., Gómez de Las Heras M.M., Gabandé-Rodríguez E., Desdín-Micó G., Aranda J.F., Mittelbrunn M. The role of T cells in age-related diseases. *Nat Rev. Immunol.* 2022;22(2):97-111. DOI: 10.1038/s41577-021-00557-4.
3. Palatella M., Guillaume S.M., Linterman M.A., Huehn J. The dark side of Tregs during aging. *Front Immunol.* 2022;13:940705. DOI: 10.3389/fimmu.2022.940705.
4. Salminen A., Kauppinen A., Kaarniranta K. AMPK activation inhibits the functions of myeloid-derived suppressor cells (MDSC): impact on cancer and aging. *J Mol Med (Berl)*. 2019;97(8):1049-64. DOI: 10.1007/s00109-019-01795-9.
5. Tylutka A., Morawin B., Gramacki A., Zembron-Lacny A. Pre-existing hypertension is related with disproportions in T-lymphocytes in older age. *J. Clin Med.* 2022;11(2):291. DOI: 10.3390/jcm11020291.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ ГЛИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Е.А. Колос*, Е.С. Петрова

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: koloselena1984@yandex.ru

Ключевые слова: периферическая нервная система, глиальный фибриллярный кислый белок, спинномозговой ганглий, нерв, регенерация, иммуногистохимия

Введение. В настоящее время в нейробиологических исследованиях большое внимание уделяется глии. Такие исследования касаются изучения метаболических взаимодействий между глиальными и нервными клетками как в норме, так и при патологии. До настоящего времени роль глии в развитии нейродегенеративных заболеваний во многом неясна. Следует отметить, что большинство исследований касается глиальных клеток центральной нервной системы: астроцитов, олигодендроцитов, микроглии [1, 2]. Меньше проводится исследований в области нейрон-глиальных взаимодействий в органах периферической нервной системы. Тем не менее актуальность изучения молекулярно-клеточных механизмов регуляции функций ПНС весьма высока, поскольку касается таких важных аспектов, как нейропатическая боль, восстановление периферических нервных проводников, а также вопросов влияния вегетативных ганглиев на развитие патологических процессов в разных органах. Для решения этих проблем необходимо углубленное изучение морфофункциональных особенностей глиальных клеток ПНС, их функциональных белков в нейрон-глиальных взаимодействиях.

Цель. Исследование реакции глии ПНС (шванновских клеток седалищного нерва и клеток-сателлитов спинномозгового ганглия) на повреждение с использованием различных экспериментальных моделей.

Материалы и методы. Объектами исследования служили фрагменты седалищного нерва и спинномозговые ганглии крыс-самцов Вистар массой 200-250 г. с соблюдением правил Европейского сообщества по гуманному обращению с экспериментальными животными. Работа одобрена ЛЭК ИЭМ (протокол 1/25 от 30.01.2025). Материал фиксировали в растворе цинк-этанол-формильдегида и после обработки заливали в парафин. Иммуногистохимические реакции проводили на срезах толщиной 5 мкм после депарафинирования. В работе использовали иммуногистохимический маркер глиальных клеток - белок промежуточных филаментов - глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP). Седалищные нервы исследовали через 7 сут после их повреждения путем наложения лигатуры (40 с), клетки ганглиев изучали после введения

раствора липополисахарида (ЛПС). ЛПС *E. coli* вводили внутривентрально крысам линии Вистар в дозе 2 мг/кг. Животные группы контроля получали изотонический раствор NaCl в том же объеме. Через 24 ч после инъекции выделяли шейные отделы спинного мозга (СМ) на уровне СIII–СV-сегмента и фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида. На парафиновых срезах проводили иммуногистохимическую реакцию на GFAP, используя кроличьи поликлональные антитела (Agilent, США), в качестве вторичных реагентов использовали набор Reveal Polyvalent HRP/DAB Detection System kit (SpringBioscience, США). Часть препаратов подкрашивали гематоксилином-эозином или толуидиновым синим. При анализе материала использовали световой микроскоп Leica DM750 (Германия), оснащенный цифровой фотокамерой Leica-ICC-50 (Leica, Германия). В пределах СМГ определяли процент нейронов, тело которых более чем на 50% окружности охвачено GFAP-содержащими клетками-сателлитами (КС). Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Известно, что после травмы нерва в его дистальном сегменте начинаются процессы валлеровской дегенерации (ВД): распад нервных волокон, их демиелинизация, разрушение миелина, миграция гематогенных макрофагов и ряд других клеточных и молекулярных изменений. Практически одновременно из проксимального отдела нерва начинают расти на периферию регенерирующие аксоны. Большое значение для осуществления дегенеративных и репаративных процессов играют основные глиальные клетки эндоневрия - шванновские клетки (ШК). Миелинизирующие и немиелинизирующие ШК выполняют множество функций: вырабатывая трофические факторы, поддерживают гомеостаз нервных стволов, участвуют вместе с макрофагами в клиренсе миелина, создают условия для роста регенерирующих аксонов [3]. Уникальные структурные и фенотипические преобразования происходят со ШК после повреждения нерва: они дедифференцируются и образуют фенотип репаративных ШК (рШК) [4]. В настоящем исследовании с помощью применения ИГХ-реакции к GFAP основное внимание мы уделили активированным ШК - рШК. В настоящем исследовании установлено, что в дистальном сегменте поврежденного нерва рШК обнаруживаются через 7 сут после травмы.

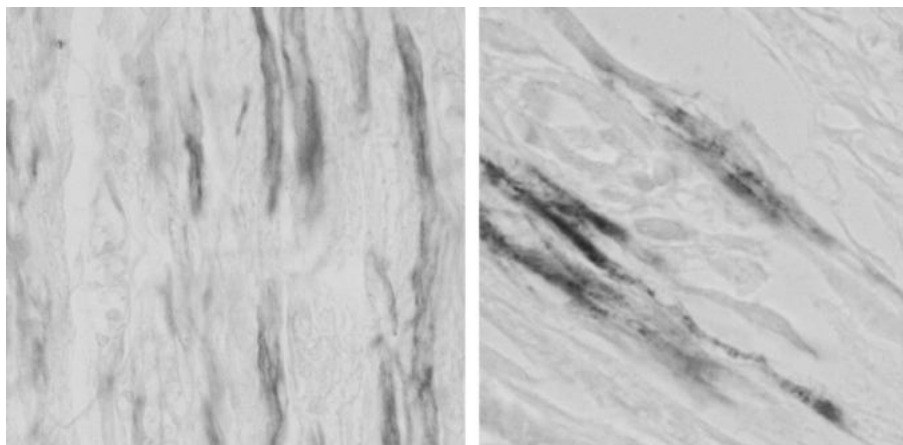


Рисунок 1. Шванновские клетки (репаративный фенотип) в дистальном сегменте поврежденного нерва крысы через 7 суток после операции (лигатура, 40 с). Иммуногистохимическая реакция на GFAP. $\times 400$

Для изучения активированных КС использовали модель системного воспаления путем введения ЛПС. Показано, что в СМГ контрольных крыс иммунопозитивные (GFAP+) клетки-сателлиты окружают лишь единичные нейроны, в то время как через 1 сут после введения ЛПС большинство нейронов ганглия окружены активированными сателлитами, которые нередко образуют многослойную оболочку. При подсчете числа нейронов,

окруженных GFAP⁺ клетками-сателлитами, установлено, что у животных после введения ЛПС доля таких клеток увеличивается почти в 4 раза ($p < 0.05$).

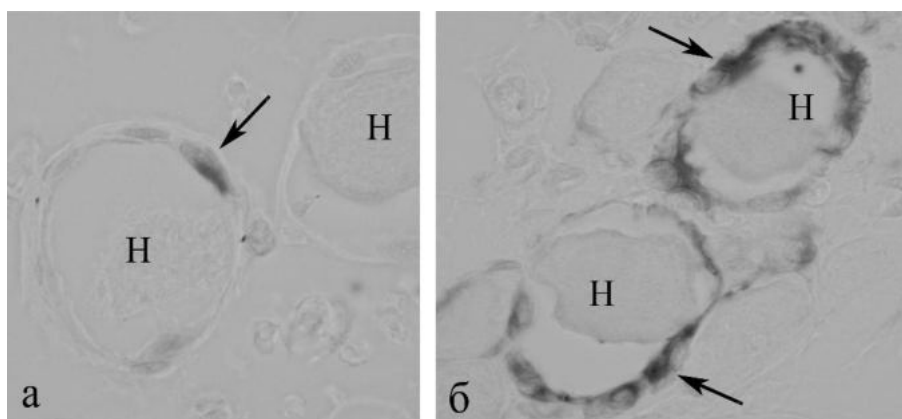


Рисунок 2. Увеличение GFAP-иммунопозитивных клеток-сателлитов в DRG при экспериментальном системном воспалении. а - контроль; б - через 24 ч после парентерального введения ЛПС. Н – чувствительные нейроны; ↑↑ - клетки-сателлиты. Иммуногистохимическая реакция на GFAP. $\times 1000$

В исследованиях, посвященных глии ЦНС, показано, что при патологии экспрессия GFAP в астроцитах повышается [1, 2]. Есть предположение о том, что индукция GFAP после травмы и связанный с ней реактивный глиоз способствуют нейрорегенерации [5, 6]. Следует отметить, что, как и в ЦНС, так и в глиоцитах энтеральной нервной системы (ЭНС) при патологии отмечается увеличение экспрессии GFAP [7]. С помощью применения вестерн-блот-анализа показано, что уровень экспрессии GFAP повышается в глии нервных сплетений слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [6]. Несмотря на то, что роль GFAP в клетках глии до конца не ясна, его широко используют для оценки реактивно измененных глиоцитов при патологии в экспериментальных исследованиях [8]. Считается, что повышенное содержание GFAP является ранним ответом на изменение гомеостаза нервной системы и позволяет выявлять наличие повреждения в ЦНС [9] и в ЭНС [10].

Заключение. В настоящей работе показано, что в ответ на повреждение органа (будь то механическая травма или системное воспаление) глиоциты ПНС начинают экспрессировать белок промежуточных филаментов GFAP. Полученные данные свидетельствуют в пользу предположения о том, что GFAP является универсальным маркером реактивных изменений периферической глии.

Список литературы

1. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119(1):7-35. DOI:10.1007/s00401-009-0619-8.
2. Sukhorukova E.G., Korzhevskii D.E., Alekseeva O.S. Glial fibrillary acidic protein: The component of intermediate filaments in the vertebrate brain astrocytes. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2015; 51: 1–10. DOI:10.1134/S0022093015010019
3. Petrova E.S. Current views on Schwann cells: development, plasticity, functions. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2019; 55 (6): 433—447. DOI:10.1134/S0022093019060012
4. Jessen K.R., Arthur-Farraj P. Repair Schwann cell update: Adaptive reprogramming, EMT, and stemness in regenerating nerves. *Glia.* 2019; 67(3): 421-437. DOI:10.1002/glia.23532
5. Jurga A.M., Paleczna M., Kadluczka J., Kuter K.Z. Beyond the GFAP-Astrocyte Protein Markers in the Brain. *Biomolecules.* 2021; 11, 1361. <https://doi.org/10.3390/biom11091361>
6. Yang Z., Wang K.K. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* 2015; 38(6): 364-374. DOI: 10.1016/j.tins.2015.04.003.

7. Чумасов Е.И., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. и др. Патологические изменения глиальных клеток в энтеральной нервной системе толстой кишки при хроническом медленно–транзитном запоре. *Сибирский науч. мед. журнал*. 2023; 43(6): 191-202.
8. Christie K., Koshy D., Cheng C. et al. Intraganglionic interactions between satellite cells and adult sensory neurons. *Mol. Cell Neurosci*. 2015; 67: 1-12.
9. Escartin C., Galea E., Lakatos A. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat Neurosci*. 2021; 24(3): 312-325. DOI:10.1038/s41593-020-00783-4.
10. Boyen G.B., Steinkamp M., Reinshagen M. et al. Proinflammatory cytokines increase glial fibrillary acidic protein expression in enteric glia. *Gut*. 2004; 53(2): 222-228. DOI:10.1136/gut.2003.012625

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ β 1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ С β 1-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬЮ МИОКАРДА И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, А.И. Сорокина, С.Л. Андреев
НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия
e-mail: dina@cardio-tomsk.ru

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, β 1-адренорецепторы, β 1-адренореактивность, эхокардиография, ремоделирование сердца

Введение. Сердечная недостаточность, в том числе и ишемического генеза, характеризуется повышенной активностью симпатoadреналовой системы [1, 2], следствием чего является снижение как плотности β 1-адренорецепторов (β 1-АР) на мембранах кардиомиоцитов, так и их чувствительности. Формирующиеся изменения в рецепторном аппарате кардиомиоцитов ведут к изменению инотропной реакции миокарда на воздействие агонистами β -АР (β -адренореактивность), что может быть причиной нарушения сократительной активности сердечной мышцы пациентов при ИБС [3, 4]. Вместе с тем, недостаточно сведений о роли изменения количества β 1-АР в нарушении β 1-адренореактивности миокарда и изменении структурно-функциональных показателей сердца пациентов с ИБС.

Цель. Изучить взаимосвязь уровня экспрессии β 1-АР с β 1-адренореактивностью миокарда и структурно-функциональными показателями сердца человека при сердечной недостаточности ишемического генеза.

Материалы и методы. Обследовано 46 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза, из них 26 пациентов были с сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ФВ $\geq$ 50%) и 20 пациентов – с низкой ФВ (нФВ) ЛЖ (ФВ< 40%). Пациентам проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование, в том числе, и эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) (Philips HD 15, Голландия). Всем пациентам были выполнены плановые операции коронарного шунтирования. В ходе операции производился забор фрагмента ушка правого предсердия при подключении аппарата искусственного кровообращения. Были проведены физиологические исследования изолированной трабекулы, выделенной из биопсийного материала. Оценку β 1-адренореактивности миокарда (изолированные трабекулы ушка правого предсердия) проводили по его инотропной реакции на активацию β 1-АР норадреналином (10^{-7} М) (Standard system for muscle investigation, Германия). Экспрессию β 1-АР оценивали методом Вестерн блоттинга. Для исследования использовали фрагмент биоптата, оставшегося после выделения трабекул.

Результаты. Как показали наши исследования, сила инотропного ответа изолированной трабекулы на стимуляцию β 1-АР агонистом зависела от уровня экспрессии β 1-АР. Так, в рассматриваемой выборке пациентов высокая экспрессия β 1-АР в миокарде

соответствовала высоким значениям амплитуды сокращений изолированных трабекул при воздействии на них норадреналином (рис. 1).

Усл. ед. опт. плотн. /
мг общего белка

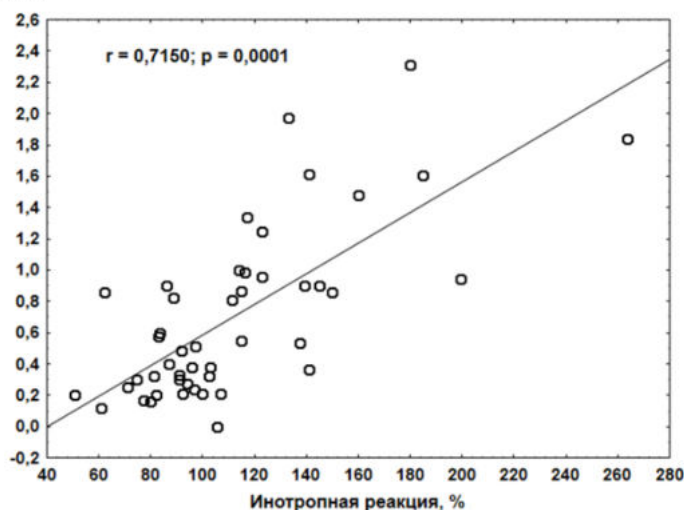


Рисунок 1. Корреляционная зависимость экспрессии $\beta 1$ -АР и $\beta 1$ -адренореактивностью изолированных трабекул больных ИБС

На основании обнаруженной зависимости можно считать, что в когорте пациентов, включенных в наше исследование, большую значимость для физиологического проявления активации $\beta 1$ -АР имеет количество рецепторов, а не их десенситизация. Это заключение не противоречит результатам инструментальных обследований рассматриваемых пациентов. Так, выявлена положительная корреляционная зависимость между экспрессией $\beta 1$ -АР в миокарде и ФВ ЛЖ пациентов. Подтверждено значение уровня $\beta 1$ -АР для реализации систолической функции сердца рассматриваемой категории пациентов. Так, у пациентов с сохраненной ФВ (сФВ) уровень экспрессии $\beta 1$ -АР в миокарде был в 3 раза выше по сравнению с соответствующим показателем при низкой ФВ (нФВ) (Рисунок 2).

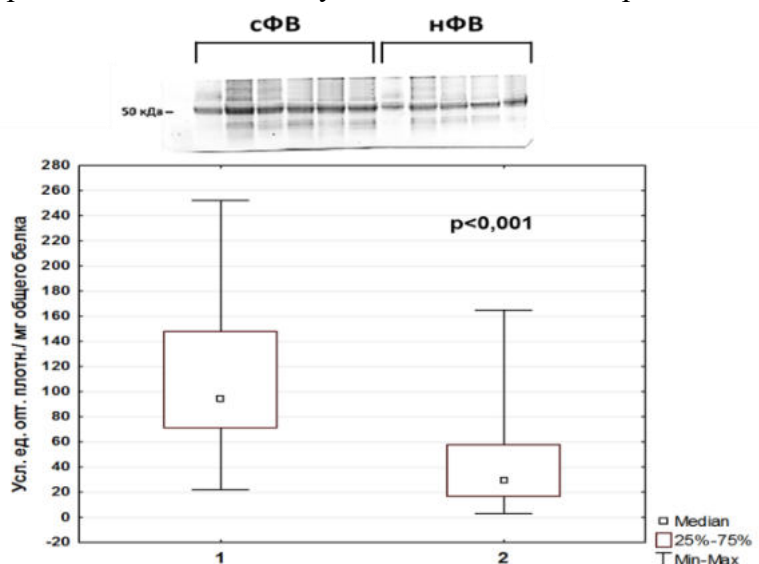


Рисунок 2. Уровень экспрессии $\beta 1$ -АР в миокарде пациентов с сФВ (1) и нФВ (2).

Ремоделирование сердца при СН сопровождалось модификацией плотности $\beta 1$ -АР на мембранах кардиомиоцитов. Так, при дилатации левых отделов сердца (ЛП и ЛЖ) у пациентов уровень экспрессии $\beta 1$ -АР в миокарде в 3 раза был ниже относительно пациентов без дилатации (табл. 1).

Таблица 1. Экспрессия β 1-АР в миокарде пациентов при отсутствии и наличии дилатации левого предсердия и левого желудочка

Параметр	Дилатация ЛП, Me [Q1; Q3]		Дилатация ЛЖ, Me [Q1; Q3]	
	Нет	Да	Нет	Да
Экспрессия β 1-АР, отн. ед. плотн. / мг общ. белка	90,1 [39,8; 124,4]	30,9 [20,6; 51,6]	90,2 [80,8; 133,7]	26,8 [16,9; 51,6]
p	0,0027		0,0001	

Примечание. ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек

Представленные результаты свидетельствуют о значимой роли уровня β 1-АР в регуляции сократительной функции сердца человека при СН ишемического генеза. Сохранение пула β 1-АР у этих пациентов ассоциировано с более лучшими показателями сердечной деятельности. Есть основание считать, что ремоделирование сердца при формировании СН ишемического генеза сопровождается модификацией количества β 1-АР на мембране кардиомиоцитов. Полученные результаты хорошо согласуются с литературными данными [5, 6].

Заключение. Прогрессирование структурных и функциональных изменений сердца пациентов с ИБС сопровождается снижением β 1-адренореактивности миокарда, что связано с уменьшением уровня экспрессии β 1-АР в миокарде.

Список литературы

- Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 180-188. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-180-188.
- Borovac J.A., D'Amario D., Bozic J., Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J. Cardiol.* 2020; 12(8): 373-408.
- de Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New Insights in Cardiac β -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Front Pharmacol.* 2018;9:904. DOI: 10.3389/fphar.2018.00904.
- Liu T., Wu J., Shi S., Cui B., Xiong F., Yang S., Yan M. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling and dysfunction in rats with β -adrenergic receptor overactivation through restoring calcium handling and suppressing cardiomyocyte apoptosis. *Diab Vasc Dis Res.* 2023;20(4):14791641231197106. DOI: 10.1177/14791641231197106.
- Maaliki D., Jaffa A.A., Nasser S., Sahebkar A., Eid A.H. Adrenoceptor Desensitization: Current Understanding of Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2024;76(3):358-387. DOI: 10.1124/pharmrev.123.000831.
- Steinfath M., Lavicky J., Schmitz W., Scholz H., Döring V., Kalmár P. Regional distribution of beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the failing and nonfailing human heart. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992;42(6):607-11. DOI: 10.1007/BF00265923.

СЕКРЕТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ САЛИВАТОРНОГО АППАРАТА У ОБУЧАЮЩИХСЯ В ПЕРИОД СЕССИИ С УЧЕТОМ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Ю.А. Коноваленко*, Н.В. Севостьянова, Н.М. Кротенко

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

konovalenko.ya@ssmu.ru

Ключевые слова: экзаменационный стресс, система пищеварения, слюнные железы, вегетативная регуляция, ротовая жидкость

Введение. Многочисленные исследования подтверждают, что экзаменационный стресс вызывает системные нарушения в организме. Наиболее уязвимой является

пищеварительная система, где наблюдаются изменения моторной и секреторной функций: снижение секреции слизи, усиление выработки ферментов и ослабление кровотока. Эти нарушения создают предпосылки для развития заболеваний ЖКТ в будущем [1, 2, 3]. Социальная значимость болезней органов пищеварения (БОП) определяется их широкой распространенностью, ростом числа больных, снижением качества жизни у людей с хроническими заболеваниями ЖКТ. В Российской Федерации по статистике БОП в структуре общей заболеваемости занимает 4 место по распространенности (7,7%) и смертности (5,2%). По данным разных авторов до 65% студентов страдают от хронических заболеваний ЖКТ [2], лидирующим среди которых является гастрит. Степень влияния стресса на человека зависит от его индивидуальных особенностей и, в частности, типа его вегетативной нервной системы. Это обусловлено тем, что вегетативный отдел нервной системы обеспечивает базовые регуляторные механизмы и адаптацию организма к различным условиям. Поэтому изучение этого параметра позволит понять характер действия экзаменационного стресса, способы его регулирования, а в дальнейшем даст возможность прогнозировать вероятность развития заболеваний пищеварительной системы.

Цель. Определить содержание маркеров общесекреторной активности слюнных желез у обучающихся период сессии с учетом индивидуальных особенностей вегетативного статуса.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 180 студентов 2 курса ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, обоего пола, без установленной соматической патологии, возраст 18-20 лет. По симптоматике выявляемых нарушений к гастроэнтерологу не обращавшиеся, не использовавшие системы доставки никотина ни в каких формах (традиционные сигареты, вейп). Сбор данных проводился в межсессионный период (март-апрель 2024 года) и в период сессии (июль 2024 года) на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки 1964г.), и правилами, изложенными в ГОСТ Р 52379-2005 (Надлежащая клиническая практика) и одобрено ЛЭК (№ 9628 от 18.12.2023). Критерии исключения: наличие диагноза артериальная гипертензия, обострение хронических и/или наличие острого заболевания, несоответствие качества жизни по шкале выраженности и наличия жалоб на состояние желудочно-кишечного тракта критерию «Здоров» (GSRS-scale – более 21 балла) [4]. Оценка вегетативного обеспечения организма, производилась на основании расчетных индексов: Кердо (ВИК) и минутного объема крови (МОК).

Для расчета вегетативных индексов использовались следующие формулы:

$$\text{ВИК} = (1 - \text{ДАД}/\text{ЧСС}) * 100$$

где ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений за 1 мин. При индексе, равном нулю, имело место вегетативное равновесие, если показатель положительный, то преобладал симпатический тонус, а при отрицательных значениях преобладает парасимпатический;

$$\text{МОК} = (91 + \text{ПД}/2 - 0,6 \text{ ДАД} - 0,6 \text{ В}) * \text{ЧСС},$$

где 91 и 0,6 — поправочные коэффициенты; В — возраст в годах. В норме МОК составляет 4,4 л, при повышении симпатического тонуса этот показатель повышался, а в случае если преобладал парасимпатический тонус, то МОК снижался. Учитывая показатели индексов, можно сделать заключение о преобладании симпатических (симпатикотония) или парасимпатических (ваготония) влияний, либо об относительном вегетативном равновесии (эйтония) [6]. Материалом для исследования служила ротовая жидкость, которую собирали в первой половине дня, по прошествии 2-х часов после приема пищи, в стерильный контейнер в течение 2-х минут, после предварительного полоскания ротовой полости дистиллированной водой. В полученных образцах определяли объем базальной саливазии, содержание общего белка (по Bradford, M. M., 1976, с красителем Coomassie brilliant blue G-250) [6], муциновой фракции белка по Коробейниковой Э.Н., Ильиных Е.И. (2001; Р/П №

19/81 от 09.12.96) [7], ионов хлора (при помощи коммерческих наборов «Вектор-БЕСТ», Россия), на анализаторе UNICO 2100 (UNITED PRODUCTS & INSTRUMENTS, США). Исходя из объема базальной саливации рассчитывали дебит белка, муциновой фракции и хлоридов, выражаемый в (г/л)*мин⁻¹. Статистическая обработка результатов производилась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10. Для проверки на соответствие выборок нормальному закону распределения был использован критерий Шапиро-Уилка. Исследуемые показатели подчиняются нормальному закону распределения ($p > 0,05$). Сравнение показателей проводили посредством критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Результаты исследования показали гетерогенность в отношении вегетативных регуляторных механизмов в выборке в оба изучаемых периода. Известно, что экзаменационная ситуация у части студентов сопровождается выраженной активацией симпатического отдела АНС (положительные значения ВИК), для другой же части характерно увеличение активности парасимпатического отдела (отрицательные значения ВИК), однако в настоящем исследовании перераспределения испытуемых в пользу преобладания крайних состояний в период сессии не выявлено. Это, вероятно, объясняется использованием критерия исключения - наличия верифицированных соматических патологий и дополнительного анализа состояний донозологических и преморбидных форм расстройств ЖКТ (критерий «здоров» по GSRS-scale) [5]. В отношении маркеров общей секреции исследование показало снижение содержания общего белка и муциновой фракции в составе ротовой жидкости как у мужчин, так и у женщин в период сессии. Изменения однонаправлены и выражены во всех группах вегетативных влияний, но достоверны в группах с симпатическими всех уровней проявления – начиная с тенденции, заканчивая выраженными влияниями (Таблица 1). Помимо модификации протеокинетического эффекта в условиях действия стрессогенного фактора (период сессии), изменялась способность слюнных желез секретировать хлоридионы. Изменения были наиболее значимы в случае выраженной симпатикотонии. У мужчин общее содержание ионов хлора в ротовой жидкости уменьшилось с $22,14 \pm 0,90$ до $12,43 \pm 1,70$ ммоль/л; дебит хлоридов снизился с $17,29 \pm 9,78$ до $4,32 \pm 1,48$ (г/л)*мин⁻¹; у женщин - дебит хлоридов уменьшился – с $10,62 \pm 2,29$ до $4,67 \pm 2,51$ (г/л)*мин⁻¹, по сравнению с таковыми показателями в одноименной группе до сессии (во всех случаях $p < 0,05$).

Таблица 1. Абсолютное содержание (г/л), дебит (г/л)*мин⁻¹ общего белка и муциновой фракции у мужчин и женщин в сессию и межсессионный период в группе преобладания выраженных симпатических влияний

Параметры		Общий белок		Муциновая фракция	
		абс., г/л	дебит, (г/л)*мин-1	абс., г/л	дебит, (г/л)*мин-1
Мужчины n=16	Середина уч. года	$0,77 \pm 0,1$	$0,57 \pm 0,25$	$0,34 \pm 0,16$	$0,28 \pm 0,23$
	Период сессии	$0,27 \pm 0,05^*$ $p < 0,05$	$0,13 \pm 0,09^*$ $p < 0,05$	$0,09 \pm 0,03^*$ $p < 0,05$	$0,05 \pm 0,04^*$ $p < 0,05$
Женщины n=22	Середина уч. года	$0,69 \pm 0,15$	$0,32 \pm 0,24$	$0,40 \pm 0,06$	$0,49 \pm 0,09$
	Период сессии	$0,37 \pm 0,19^*$ $p < 0,05$	$0,29 \pm 0,10$	$0,21 \pm 0,08^*$ $p < 0,05$	$0,22 \pm 0,10^*$ $p < 0,05$

Примечание: $p < 0,05^*$ - достоверность различий основной группы и группы сравнения

В группах с ведущими парасимпатическими влияниями разной степени выраженности, изменения секреторной активности саливаторного аппарата имели аналогичную направленность, но на уровне тенденции.

Закключение. Таким образом, показана одинаковая направленность, но разная выраженность изменений параметров общей секреции слюнных желез, в зависимости от типов вегетативного влияния, в условиях действия экзаменационного стресса. Наиболее

значимое снижение показателей общей секреции наблюдалось у испытуемых с выраженными влияниями симпатического отдела вегетативной нервной системы. Такое значимое изменение параметров секреции слюнных желез может указывать на функциональные нарушения в работе ЖКТ. Это позволит сформировать группу риска на основании вегетативного статуса, что в дальнейшем даст возможность разработать программы, позволяющие таргетно адаптировать студентов к учебной нагрузке и экзаменационному стрессу.

Список литературы.

1. Kononov A.N., Novikova A.S. Osobennosti perezhivaniya i sovladaniya s ekzamenatsionnym stressom studentov psikhologicheskogo i meditsinskogo napravlenii obucheniya [Features of experiencing and coping with exam stress in students of psychological and medical fields of study]. Nauchnyy rezul'tat. Pedagogika i psikhologiya obrazovaniya [Research Result. Pedagogy and Psychology of Education]. 2023;9(2):129-145. (In Russ.)
2. Minnibaev T.Sh., Rapoport I.K., Chubarovskii V.V., Timoshenko K.T., Goncharova G.A., Katenko S.V. Metodicheskie rekomendatsii po kompleksnoi otsenke sostoyaniya zdorov'ya studentov po rezul'tatam meditsinskikh osmotrov [Guidelines for a comprehensive assessment of students' health status based on the results of medical examinations]. Voprosy shkol'noi i universitetskoi meditsiny i zdorov'ya [Questions of School and University Medicine and Health]. 2015;(2):40-57. (In Russ.)
3. Samigullin M.F. Ekzamenatsionnyi stress prichina erozivno-yazvennykh porazhenii zheludka i 12pk u studentov [Exam stress as a cause of erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum in students]. Prakticheskaya meditsina [Practical Medicine]. 2008;2(26):30-31. (In Russ.)
4. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine. 2-e izdanie [Guidelines for quality of life research in medicine. 2nd edition]. Shevchenko Yu.L., editor. Moscow: ZAO OLMA Media Grupp; 2007. 320 p. (In Russ.)
5. Filippova L.P., Beloborodova E.I., Beloborodova E.V., Alekseeva A.S., Shepeleva E.G. Psikhovegetativnye osobennosti u bol'nykh tsirrozm pecheni [Psychovegetative features in patients with liver cirrhosis]. Byulleten' sibirskoi meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]. 2011;(6):130-136. (In Russ.)
6. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976;72:248-54.
7. Korobeinikova E.N., Il'nych E.I. Kolichestvennoe opredelenie belka i mutsina (glikoproteinov) v slyune [Quantitative determination of protein and mucin (glycoproteins) in saliva]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2001;(8):34-35. (In Russ.)

**ВЛИЯНИЕ ПОЗИТИВНОСТИ ПО РЕВМАТОИДНОМУ ФАКТОРУ НА РАЗВИТИЕ
ДИСЛИПИДЕМИИ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

А.А. Кононыхин^{* 1, 3}, Е.В. Жданова^{1, 2}

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
им. акад. Г.А. Илизарова (Центр Илизарова), г. Курган, Россия*

² *Тюменский государственный медицинский университет (ТюмГМУ), г. Тюмень, Россия*

³ *Курганская областная клиническая больница, г. Курган, Россия*

e-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, дислипидемия, системное воспаление, ревматоидный фактор.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое поражает суставы и внутренние органы [1]. Пациенты с РА имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с общей популяцией, что обуславливается ускоренным развитием атеросклеротического поражения артерий [2]. Дислипидемия и системное воспаление играют важную роль в патогенезе атеросклероза у пациентов с РА. Повышенный кардиоваскулярный риск у серопозитивных по ревматоидному фактору пациентов с РА, в сравнении с серонегативной когортой, обуславливает актуальность изучения лежащих в основе этого феномена патогенетических механизмов [3].

Цель. Проанализировать патогенетическую роль позитивности по ревматоидному фактору в развитии дислипидемии и системного воспаления у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Выполнено одноцентровое кросс-секционное исследование. Критериями включения являлись: возраст от 40 до 75 лет; РА, верифицированный в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций. Критерии невключения: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 1 и 2 типов, острое инфекционное заболевание или хроническая инфекция в стадии обострения, онкологическое заболевание в настоящее время или в анамнезе. Концентрацию общего холестерина сыворотки (ОХС) исследовали ферментативным методом, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛВП) – прямым ферментативным колориметрическим методом, триглицеридов (ТГ) – энзиматическим колориметрическим методом. На основании результатов общего анализа крови рассчитывали системные воспалительные индексы: NLR = нейтрофилы / лимфоциты; AISI = (количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов) / количество лимфоцитов; SII = нейтрофилы × тромбоциты / лимфоциты; SIRI = нейтрофилы × моноциты / лимфоциты. Показатели С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе ILab Taurus (США). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) исследовали по методу Вестергрена.

Результаты. В ходе исследования проведена оценка параметров системного воспаления и липидного обмена у 216 пациентов с РА, среди которых 126 женщин (58,3%) и 90 мужчин (41,7%). Средний возраст был равен 57 ± 7 лет. Длительность заболевания среди пациентов составляла 16 ± 5 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: первую составили 139 больных (64,3%), серопозитивных по ревматоидному фактору, вторую 77 серонегативных (35,7%) пациентов. Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у серопозитивных и серонегативных пациентов с ревматоидным артритом.

Показатель	Серопозитивные пациенты, n=139	Серонегативные пациенты, n=77	p
Возраст, годы, M $\pm$ SD	60,1 $\pm$ 6,9	59,4 $\pm$ 7,2	0,08
Мужской пол, n (%)	59 (42,4)	31 (40,2)	0,12
Длительность заболевания, годы, Me [Q1; Q3]	11,8 [4,3; 12,4]	10,2 [5,1; 13,2]	0,22
ОХС, ммоль/л, M $\pm$ SD	5,81 $\pm$ 1,11	4,78 $\pm$ 0,99	0,04
ЛНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	3,9 [2,11; 4,02]	3,02 [2,02; 3,4]	0,03
ЛВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	0,82 [0,59; 1,2]	1,08 [0,85; 1,49]	0,01
ТГ, ммоль/л, M $\pm$ SD	1,9 $\pm$ 0,31	1,51 $\pm$ 0,39	0,03
СОЭ, мм/ч, Me [Q1; Q3]	21 [15; 26]	20 [14; 23]	0,18
СРБ, мг/л, M $\pm$ SD	4,29 $\pm$ 1,02	3,98 $\pm$ 1,14	0,15

NLR, усл. ед, Ме [Q1; Q3]	2,91 [1,82; 3,79]	1,78 [1,29; 2,54]	0,02
SII, усл. ед, Ме [Q1; Q3]	889,2 [459,8; 1192,2]	511,11 [440,5; 772,6]	0,001
SIRI, усл. ед, Ме [Q1; Q3]	1,75 [0,98; 2,29]	0,94 [0,71; 1,68]	0,01
AISI, усл. ед, Ме [Q1; Q3]	311,3 [219,2; 359,8]	201,8 [173; 255,4]	0,04

Примечание. ОХС – общий холестерин сыворотки; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; SII – индекс системного воспаления; SIRI – индекс системного воспалительного ответа; AISI – совокупный индекс системного воспаления; p – уровень статистической значимости различий.

Пациенты в исследуемых группах не отличались по полу, возрасту, длительности заболевания, а также величине СОЭ и СРБ. У серонегативных пациентов были зарегистрированы достоверно более низкие уровни ОХС, ЛНП и ТГ, а также более высокие показатели ЛВП по сравнению с серопозитивными пациентами, что указывает на формирование проатерогенного липидного профиля в последней группе. В то же время значения NLR, SII, SIRI и AISI были более высокими в группе серопозитивных пациентов, что согласуется с концепцией о более агрессивном и системном характере воспаления при серопозитивной форме заболевания.

Заключение. Полученные данные, демонстрирующие статистически значимое повышение интегральных показателей системного воспаления (NLR, SII, SIRI, AISI) в группе серопозитивных пациентов, согласуются с современными представлениями о патогенезе РА. Известно, что серопозитивность ассоциирована с более тяжелым течением заболевания, быстрым прогрессированием деструкции суставов и системными проявлениями. Комплексное повышение всех исследуемых индексов, в основе которых лежит относительный нейтрофилез и лимфопения, указывает на более интенсивный и, возможно, недостаточно контролируемый иммунновоспалительный ответ. В частности, повышенный NLR отражает дисбаланс между провоспалительным потенциалом нейтрофилов и регуляторной функцией лимфоцитов [4]. Значения SII и AISI, интегрирующие информацию о тромбоцитах, дополнительно подчеркивают взаимосвязь между воспалением и системными сдвигами в гемопоезе, что может быть косвенным признаком более выраженной продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α [5, 6]. Таким образом, выявленные различия не только подтверждают более активный воспалительный статус при серопозитивном РА, но и позволяют рассматривать данные индексы системного воспаления в качестве доступных и информативных маркеров для стратификации пациентов по степени системного воспаления. Проатерогенный липидный профиль у серопозитивных пациентов не только является маркером дислипидемии, но и может рассматриваться как интегральный показатель более тяжелого системного патологического процесса, что требует более агрессивной превентивной стратегии в отношении кардиоваскулярных осложнений.

Список литературы

1. Radu A.F., Bungau S.G. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. DOI: 10.3390/cells10112857.
2. Sanghavi N., Ingrassia J.P., Korem S., Ash J., Pan S., Wasserman A. Cardiovascular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Cardiol Rev*. 2024;32(2):146-152. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000486.
3. Farhat H., Irfan H., Muthiah K., Pallipamu N., Taheri S., Thiagaraj S.S., Shukla T.S., Gutlapalli S.D., Giva S., Penumetcha S.S. Increased Risk of Cardiovascular Diseases in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(12):e32308. DOI: 10.7759/cureus.32308.
4. Zhou E., Wu J., Zhou X., Yin Y. The neutrophil-lymphocyte ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality among U.S. adults with rheumatoid arthritis: results from

- NHANES 1999-2020. *Front Immunol.* 2023;14:1309835. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1309835.
5. Liu B., Wang J., Li Y.Y., Li K.P., Zhang Q. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999-2018. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):34. DOI: 10.1186/s13075-023-03018-6.
 2. Tang J., Li T.X., Deng L., Huang X.C., He P.Y., Zhao H. Inflammatory indices AISI and SIRI in atherosclerosis risk stratification: validation across community and intensive care populations. *Ann Med.* 2025;57(1):2530792. DOI: 10.1080/07853890.2025.2530792.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ МАРК/ERK В МОНОНУКЛЕАРАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

И.С. Копнов^{1,2*}, А.С. Бойко¹

¹НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

e-mail: kopnov98@mail.ru

Ключевые слова: шизофрения, МАРК/ERK сигнальный путь, регуляторные белки, мозговой нейротрофический фактор.

Введение. Шизофрения – тяжелое эндогенное психическое расстройство, поражающее приблизительно 20 миллионов человек по всему миру и отличающееся широким разнообразием клинических симптомов [1]. Хотя болезнь чаще всего манифестирует в молодом возрасте, ее дебют может произойти в любой период жизни. Поскольку молекулярные основы этиологии и патогенеза шизофрении до конца не ясны, научные изыскания в этой области активно продолжаются [2]. В связи с этим актуальной задачей является анализ ключевых регуляторных белков и связанных с ними сигнальных путей, что может помочь прояснить их роль в развитии заболевания. Перспективным направлением является поиск периферических биомаркеров для оценки риска и прогноза психических расстройств, в частности, показателей, отражающих состояние нейропротективных и нейротрофических систем. Одним из таких ключевых показателей является мозговой нейротрофический фактор (BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor) – наиболее изучаемый представитель семейства нейротрофинов у млекопитающих [3]. Связывание BDNF со своими рецепторами запускает несколько внутриклеточных сигнальных каскадов [4], среди которых можно выделить путь МАРК/ERK (МАРК – mitogen activated protein kinase; ERK – extracellular signal-regulated kinases). Он играет важную роль в развитии нервной системы, регулируя рост, дифференцировку и выживаемость клеток [5], и ассоциирован с рядом психических заболеваний, включая шизофрению [6]. Благодаря своей многофункциональности и взаимодействию с другими сигнальными путями, исследование BDNF-зависимых каскадов, в частности МАРК/ERK, представляется перспективным и может позволить получить новые сведения, касающиеся вклада нарушений внутриклеточной сигнальной трансдукции в патогенез шизофрении.

Цель. Определение уровня экспрессии основных регуляторных белков МАРК/ERK сигнального пути в мононуклеарных клетках крови пациентов с шизофренией.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 58 пациентов с шизофренией (18–55 лет), находившихся на лечении в отделении эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Контрольную группу сформировали 60 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не состоящих на диспансерном наблюдении, без хронических заболеваний в стадии обострения и признаков острых инфекций на момент обследования. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все участники были

проинформированы о целях и возможных осложнениях исследования и подписали письменное информированное согласие.

Мононуклеарные клетки выделяли из венозной гепаринизированной крови на градиенте плотности фиколла, после чего готовили клеточные лизаты. Уровень экспрессии регуляторных белков (ERK1/2, STAT3, STAT5, NF-kB, IGF1R, IRS1, IR, TSC2, CREB1), определяли на мультиплексных анализаторах MAGPIX и Luminex 200 (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ) с использованием наборов Cell Signaling Multiplex Assay (11-Plex Total Akt/mTOR Magnetic Bead kit и Multi-Pathway Total Magnetic Bead 9-Plex kit) (Merck Millipore, Германия). Статистический анализ выполняли в ПО SPSS (версия 23 для Windows). Критический уровень значимости различий составлял 0,05.

Результаты. У пациентов с шизофренией в клеточных лизатах было выявлено значимое повышение уровня экспрессии протеинкиназ ERK1/2 ($p=0,011$), STAT3 ($p<0,001$), а также снижение экспрессии NF-kB ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой. Уровни экспрессии CREB1, STAT5, IGF1R, IRS1, IR и TSC2 значимо не различались. Следующим этапом нашего исследования было разделение пациентов на подгруппы в зависимости от клинических особенностей шизофрении (ведущая симптоматика и тип течения шизофрении). Анализ полученных результатов в зависимости от ведущей симптоматики показал, что у пациентов с преобладанием позитивных симптомов наблюдались более высокие уровни экспрессии CREB1 ($p=0,030$) и ERK1/2 ($p=0,035$). Уровень экспрессии остальных исследуемых показателей значимо не различался. Также не было обнаружено различий в экспрессии белков между пациентами с непрерывным и эпизодическим течением шизофрении.

Вывод. В данном исследовании был обнаружен более высокий уровень экспрессии ERK1/2 у пациентов с шизофренией, а также выявлена ассоциация с ведущей позитивной симптоматикой, что может свидетельствовать об участии сигнального пути MAPK/ERK в патогенезе шизофрении. Как и изменение экспрессии NF-kB можно рассматривать в качестве фактора риска этого психического расстройства. Впервые была выявлена ассоциация уровня экспрессии транскрипционного фактора CREB1 с ведущей позитивной симптоматикой при шизофрении, что в перспективе может являться предиктором данного состояния у пациентов. У пациентов наблюдалось повышение экспрессии белка STAT3, принимающего участие в регуляции транскрипции генов провоспалительных цитокинов, что может быть использовано как терапевтическая мишень для облегчения симптомов заболевания у больных шизофренией.

Основываясь на результатах проведенного исследования и данных литературы, можно предположить, что сигнальный путь MAPK/ERK играет значимую роль в патогенезе шизофрении и ее клинической гетерогенности и представляет потенциальный интерес для дальнейших исследований в качестве мишеней для диагностики и терапии эндогенных психических расстройств.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 23-75-10072 «BDNF-опосредованные внутриклеточные сигнальные каскады в клиническом полиморфизме и когнитивном дефиците при шизофрении».

Список литературы.

1. Wahbeh M.H., Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes (Basel)*. 2021;12:1850. DOI: 10.3390/genes12121850.
2. Ma L., Wu D.D., Ma S.L., Tan L., Chen X., Tang N.L., Yao Y.G. Molecular evolution in the CREB1 signal pathway and a rare haplotype in CREB1 with genetic predisposition to schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2014;57:84-89. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.06.008.
3. Бойко А.С., Лосенков И.С., Дмитриева Е.Г. Применение мультиплексного анализа в определении периферических биомаркеров у больных шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию. *Разраб. и регистрация лекарственных средств*. 2016;4:212-217.

4. Wang C.S., Kavalali E.T., Monteggia L.M. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders. *Cell*. 2022;185:62-76. DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.003.
5. Xie J., Sun S., Li Q., Chen Y., Huang L., Wang D., Wang Y. MAPK/ERK signaling pathway in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic potential. *Peer J*. 2025;13:e19708. DOI: 10.7717/peerj.19708.
6. Deane A.R., Potemkin N., Ward R.D. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling corresponds with distinct behavioural profiles in a rat model of maternal immune activation. *Behav. Brain Res*. 2021;396:112876. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112876

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА И АДАПТАЦИЯ

С.Г. Кривошеков

НИИ нейронаук и медицины, г. Новосибирск, Россия

e-mail: krivoschokovsg@neuronm.ru

Ключевые слова: индивидуальная адаптация, спортсмены, функциональные резервы организма.

Введение. Функциональные резервы - возможность изменения функциональной активности структурных элементов, их интеграции между собой, изменении интенсивности и скорости протекания физиологических процессов в организме, улучшение психических качеств. Формирование функциональных резервов зависит от характера адаптационных процессов. Адаптация или адаптивность происходят по трем альтернативным, взаимодействующим путям: генетический, функциональный (физиологический) и культурно-поведенческий [1]. Генетические (дарвиновские) адаптации являются продуктом естественного отбора и биологически наследуются. Функциональные (физиологические) адаптации поддерживают гомеостаз перед стрессорами окружающей среды, приобретаются индивидуально в течение жизни и не наследуются генетически. Культурные (поведенческие) адаптации являются небиологическими реакциями на стрессоры окружающей среды, но являются «социально наследуемыми» и могут передаваться из поколения в поколение посредством обучения и научения. В человеческих популяциях эти три адаптивных домена взаимодействуют, формируя отличительные модели человеческой изменчивости. В зависимости от этих путей адаптации можно наблюдать, как меняются механизмы и резервы обеспечения приспособительных возможностей.

Цель. На основании литературных источников и собственных исследований обсудить особенности индивидуальной адаптации человека к факторам внешней среды и стрессовым воздействиям.

Материалы и методы. Для каждого из сравниваемых путей адаптации даются примеры методов изучения и контроля резервов организма, приводятся сведения о характере стрессовых воздействий (климатические факторы, холод, гипоксия, гиперкапния, физические нагрузки).

Результаты. В процессе эволюции адаптация (акклиматизация) человека к проживанию в разных климатических условиях проходила за счет генотипической изменчивости в наследственном аппарате (генотипе). Эти процессы проявлялись в изменении скорости протекания энергетических и пластических процессов обмена на клеточном, тканевом и системном уровнях, обеспечивали адаптивный эффект и проявлялись в специфических особенностях арктических и высокогорных типах населения. В последние годы появились доказательства влияния условий жизни населения экстремальных климатических регионов на формирование адаптивных типов. В частности, обнаружено, что при энергодефицитных состояниях (недостаток пищевых ресурсов)

сохраняется поддержание жизнедеятельности (основной обмен, физическая активность, пищевой термогенез, терморегуляция, иммунная функция, эмоциональные реакции и др.), а вклад в будущее сокращается (замедление развития и созревания). Также показана [2] несостоятельность «правило Бергмана» (соотношение размеров тела и климата) в отношении людей. В метаобзоре эпидемиологических исследований коренных жителей Аляски [3] показана растущая распространенность болезней атеросклеротической этиологии, которую связывают с отходом от традиционного образа жизни и питания аборигенов. Обнаружено, что многие генетические вариации, которые позволяют человеческим популяциям переносить более холодный климат, могут влиять на их восприимчивость к метаболическому синдрому, ожирению, болезням сердца, диабету и онкологическим заболеваниям [4]. Таким образом, существует неоднозначное взаимодействие генетического и физиологического путей адаптации, которые формируют адаптивный результат. Тем не менее, генетические исследования обнаруживают новые факты касательно функциональных резервов организма. В частности, найден специфический вариант гена, характерный для спортсменов силовых видов спорта. «Функциональный полиморфизм» гена ангиотензина (AGT) в два - три раза чаще встречается у спортсменов силовиков, по сравнению с обычными людьми или даже элитными спортсменами, тренирующимися на выносливость. Физиологическая адаптация (2 путь) - в наибольшей степени обеспечивает развитие индивидуальных функциональных резервов организма при стрессовых воздействиях и хорошо прослеживается на примере адаптации к интенсивным физическим нагрузкам в спорте. Показано [5, 6], что адаптивные стратегии при длительных занятиях отдельным видом спорта изменяют контроль и регуляцию дыхания, и работу сердечно-сосудистой системы человека при воздействии тестирующих гипоксических и физических нагрузок. Установлено, что разные виды спорта характеризуются специфическими преобразованиями хеморецепторной чувствительности и реактивности кардио-респираторных функций. Наибольшую устойчивость в гипоксическом тесте показывают спортсмены, связанные в привычной тренировочной деятельности с гипоксическими нагрузками (альпинисты и пловцы по сравнению с лыжниками и бегунами). В основе этих различий лежат адаптивные изменения гипоксической хемореактивности, а также изменения структуры дыхательного цикла [7]. Долговременные адаптивные механизмы у пловцов более энергозатратны, настроены на дыхание в среде с повышенным сопротивлением дыхания и сочетаются с усилением активности симпатической регуляции, тогда как у лыжников они нацелены на увеличение аэробных резервов, снижение энерготрат и усиление активности парасимпатического отдела. Также установлено, по мере роста спортивного мастерства у спортсменов аэробных видов спорта происходит усиление межсистемной интеграции и точности сонастроек в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем [5]. При этом, повышение «точности» физиологической настройки вентиляторных и сердечных ответов на гипоксическое и гиперкапническое воздействие обеспечивает снижение энерготрат организма при физических нагрузках. Этот адаптивный механизм обеспечивается за счет центральных структур нейронами ядра солитарного тракта в дорсальном мозговом веществе. Показано, что у адаптированных к холодовым тренировкам спортсменов физическая нагрузка, выполняемая на холоде, способствует усилению сопряжения между системами дыхания и кровообращения, а также выстраиванию функциональной системы, обеспечивающей оптимальную адаптацию к сочетанному воздействию физических нагрузок и холода, в то время как у неадаптированных лиц в аналогичных условиях происходит рассинхронизация взаимодействия систем дыхания и кровообращения, что приводит к снижению адаптационных способностей [6]. Наконец, культурно-поведенческая адаптация – наиболее распространенная форма приспособления современного человека к условиям существования, предполагает изменение поведения человека в ответ на изменяющиеся условия окружающей среды, особенно при возникновении стресса. Иллюстрацией этого служат многочисленные исследования, демонстрирующие улучшение функциональных

резервов организма при высокой физической активности. Однако, также накапливаются доказательства, что воспитание спортсмена высокого класса также способствует развитию профессионально обусловленных деформаций, которые имеют как положительные, так и отрицательные векторы развития. Во многих видах спорта у спортсменов - аддиктов обнаружено снижение уровня ментального качества жизни, качество сна, рост тревожности и снижение эффективности восстановительных процессов в период депривации физической активности [8]. В тоже время установлено, что у спортсменов-альпинистов между психологическим коррелятом приверженности тренировкам, выраженным в баллах спортивной аддикции, и относительной величиной кардио-респираторной координации после высокогорной экспедиции обнаружена сильная положительная связь [5]. Возможно, спортивная аддикция в альпинизме может служить дополнительным маркером специфической физиологической адаптации к гипоксическим состояниям. В этом случае механизмы и резервы обеспечения приспособительных возможностей действуют в одном направлении.

Заключение. Проведенный обзор литературных материалов и собственные исследования позволяют считать, что характер защитных механизмов у человека чрезвычайно разнообразен. В зависимости от силы и типа стресса в процесс вовлекаются генетические, физиологические или поведенческие ресурсы организма, как вместе, так и по отдельности. Нередко процесс адаптации обеспечивает защиту от одного фактора в ущерб защиты от других воздействий. Адаптивные процессы могут иметь как энергозатратное, так и энергосберегающее влияние, которые отражают процесс индивидуальной адаптации человека к факторам внешней среды и стрессовым воздействиям. Современный человек в основном использует поведенческие формы адаптации, которые позволяют добиваться адаптации с меньшими энерготратами организма.

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042600140-6).

Список литературы.

1. Frisancho, A. Roberto. Human adaptation and accommodation. 1993.
2. Bogin, B., Hermanussen, M. & Scheffler, C. Bergmann's rule is a "just-so" story of human body size. *J. Physiol. Anthropol.* 2022. 41(15).
3. Koller K. R., Metzger J. S., Jolly S. E. Cardiomioetabolic correlates of low type 2 diabetes incidence in western Alaska Native people - The WATCH study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Mar 26
4. Tiis R.P., Osipova L.P., Lichman D.V., Tabikhanova L.E., Churkina T.V., Voronina E.N., Filipenko M.L., Krivoschekov S.G. Distribution of polymorphic variants of the GSTP1 gene involved in biotransformation of xenobiotics in tundra nenets and nganasans in comparison to Russians. *Human Physiology.* 2016. 42(2): 214-222.
5. Gulyaeva V.V., Uryumtsev D.Y., Zinchenko M.I., Melnikov V.N., Balioz N.V., Krivoschekov S.G. Cardiorespiratory coordination in hypercapnic test before and after high-altitude expedition. In: *Physiological and pathological responses to hypoxia and high altitude. Vol. II. Frontiers in Physiology e-book.* 2022. 12(4): 17205.
6. Капилевич Л. В., Ильин А. А., Цзяо Л., Сяо Ф., Кривошеков С. Г. Физиологические особенности реакции систем дыхания и кровообращения на физическую нагрузку у студентов, занимающихся зимним футболом. *Физиология человека.* 2024. 50(2): 70–83.
7. Кривошеков С.Г., Балиоз Н.В. Хеморефлекторные механизмы адаптивного реагирования на действие экстремальных факторов. *Бюллетень сибирской медицины.* 2014. 13(6): 146-154.
8. Krivoschekov S. G., Balioz N. V. and Arhipova E. E. Decreased Efficiency of Pulmonary Gas Exchange during the Period of Physical Activity Deprivation in Sports Addicts. *Human Physiology.* 2025. 51(20): 174–182.

ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ

Н.М. Кротенко^{1*}, Е.В. Епимахова², В.Д. Прокопьева², Е.Е. Слесарева¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Томск, Россия

² НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, г. Томск, Россия
e-mail: krovvad@yandex.ru

Ключевые слова: свободнорадикальный гомеостаз, антирадикальная активность, антиоксидантные ферменты, алкогольная зависимость.

Введение. Алкогольная зависимость (АЗ) остаётся сложной медико-социальной проблемой, что определяет необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования и развития этой болезни. Значимую роль в патогенезе алкоголизма играют нарушения биохимических процессов, зависящих от выраженности свободнорадикального окисления (СРО) [1]. Как показатель интенсивности свободнорадикальных процессов - антирадикальная активность (АРА) - позволяет оценить способность сыворотки крови нейтрализовать свободные радикалы и предохранять клетки от окислительного повреждения. Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучается путём исследования концентрации продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). В ходе исследования мы охарактеризовали также активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) сыворотки крови больных алкоголизмом, как важных компонентов антиоксидантной защитной системы клетки [2]. Особенностью и новизной наших исследований является определение перечисленных показателей в разные периоды алкогольной зависимости: в период абстиненции, в ранний постабстинентный период, после стандартной антиалкогольной терапии и в период ремиссии. Подобные лонгитюдные исследования ранее не проводились.

Цель. Исследовать факторы свободнорадикального гомеостаза (антирадикальную активность, ТБК-реактивные продукты, антиоксидантные ферменты) у пациентов с алкогольной зависимостью в разные периоды заболевания.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование мужчин с алкогольной зависимостью, поступивших на лечение в клинику НИИ психического здоровья с диагнозом по МКБ-10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30)». Диагностическую оценку и клиническую верификацию диагноза проводили врачи-наркологи на базе отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (заведующая отделением - к.м.н. Кисель Н.И., научный руководитель – академик РАН, профессор Н.А. Бохан). В основную группу исследования было включено 57 мужчин, средний возраст пациентов составил 48 ± 7 лет. Взятие крови для исследований осуществляли из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer с антикоагулянтом EDTA. Исследования проведены в динамике: 1 точка – при поступлении пациента в стационар в состоянии алкогольного абстинентного синдрома; 2 точка – на 3 - 5 день пребывания в стационаре, после проведения алкогольной детоксикации (ранний период постабстинентного состояния); 3 точка – на 14 – 17 день стандартной антиалкогольной терапии (после терапии); 4 точка – в период формирования ремиссии, не менее чем через один месяц после выписки из стационара. Контролем служили образцы крови 14 условно здоровых мужчин (средний возраст $45 \pm 7,8$ лет), не имеющих проблем с употреблением алкоголя, а также хронических соматических заболеваний в стадии обострения и признаков, перенесённых острых инфекционных заболеваний. Статистически значимых различий по возрасту между исследуемыми группами не выявлено ($p < 0,05$). Антирадикальную активность в сыворотке крови определяли, используя ДФПГ-тест [3] и выражали в мкмоль/л×мин. Уровень ПОЛ – по

содержанию продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой – ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП), с применением набора реактивов ТБК АГАТ (ООО «Агат-Мед», РФ), выражали в мкМоль/л. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали по методу Смирновой Л.П. и др. и выражали в мкМ диформаза/мл х мин [4]; каталазы – с использованием молибдата аммония [5], выражали в мМоль/л×с; активность глутатионпероксидазы определяли с помощью набора для анализа активности GSH-Px (E-BC-K096-S, Китай), выражали в Ед; активность глутатионредуктазы определяли по окислению НАДФН в реакции восстановления окисленного глутатиона [6], выражали в мкМ НАДФН/мл х мин. Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA, версия 6.0 для Windows. Результаты представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом (QL;QU). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты. АРА крови у больных алкоголизмом в 1 точке - в состоянии алкогольного абстинентного синдрома, а также в 4 точке - в период формирования ремиссии, статистически значимо снижена относительно контрольных значений (контроль - 102,89 (79,85; 122,85) мкМоль/л×мин, 1 точка - 75,25 (64,49; 95,21), $p=0,04$; 4 точка - 60,66 (49,9087; 95,2104), $p=0,03$). В динамике лечения отмечался рост АРА в ранний период постабстинентного состояния (2 точка) до 112,87 (78,3183; 138,209), $p=0,02$ по сравнению со значениями в 1 точке исследования. Уменьшение уровня АРА регистрируется после курса антиалкогольной терапии (3 точка) до 98,28 (78,3183; 125,156), $p=0,01$. Это значение не имеет достоверно значимого отличия от контроля. В период ремиссии (4 точка) АРА ниже значений, определяемых при поступлении пациентов в стационар ($p=0,02$). Уровень ТБК-реактивных продуктов у пациентов в 1 точке составил 3,59 (3,03;3,74) мкМоль/мин, что статистически значимо превышает контрольные значения - 2,41 (1,85;2,62), $p=0,02$. Превышение контрольных значений ТБК-РП у пациентов получено и на этапе формирования ремиссии (4 точка) 2,79 (2,34;2,92), $p=0,04$. Выявлено снижение ТБК-РП после алкогольной детоксикации (2 точка) 2,46(1,95;2,77), $p=0,02$, а также после антиалкогольной терапии (3 точка) 2,15(1,95;2,56), $p=0,02$, по сравнению с исходными значениями в 1 точке исследования. То есть алкогольная детоксикация и антиалкогольная терапия нормализуют уровень ПОЛ, но при формировании ремиссии вновь отмечается рост ТБК-РП, хотя уровень этого показателя все-таки остается ниже, чем в 1 точке ($p=0,02$). Активности антиоксидантных ферментов у больных алкоголизмом претерпевают изменения на разных этапах терапии. Установлено статистически значимое повышение активности СОД по сравнению с контролем (контроль - 29,00 (28,53; 30,04) мкМ диформаза/мл × мин), как в раннем постабстинентном состоянии (2 точка) - 36,78 (32,14;38,33), $p=0,024$, так и после терапии (3 точка) - 35,03 (32,03;38,40), $p=0,011$. Обнаружено снижение активности каталазы между 2 точкой - 296,26 (170,56; 382,69) мМоль/л×с и 3 точкой - 238,16 (142,24; 300,025) исследования, $p=0,027$. Активность глутатионпероксидазы после детоксикации (2 точка) составила 1463,10 (1320,83;1816,07) Ед, что статистически значимо превышает контрольные значения (1200,12 (763,09;1445,24), $p=0,023$). При этом показатели ГП у пациентов в 1 точке - 1243,45(1005,95;1359,52) Ед, что значимо выше контроля ($p=0,036$). Активность глутатионредуктазы в период ремиссии (4 точка) составила 1,19 (0,98;1,47) мкМ НАДФН/мл х мин, что ниже контрольных значений (контроль - 1,88 (0,98;1,47), $p=0,036$). В динамике лечения выявлены значимые изменения активности ГР между 2 точкой - 2,79 (1,83;3,53) и 3 точкой - 2,08 (1,5;3,1) исследования, $p=0,009$.

Заключение. Таким образом, при поступлении в стационар в период отмены алкоголя у пациентов наблюдаются снижение АРА и повышение уровня ТБК-РП сыворотки крови, активность антиоксидантных ферментов в это время не отличается от контроля, однако, в разные периоды антиалкогольного лечения активности исследуемых ферментов существенно изменяются. Антиалкогольная терапия способствует снижению выраженности СРО. В процессе терапии нормализуются антирадикальная активность,

уровень ТБК-РП, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза. На этапе ремиссии наблюдаются изменения по сравнению с контрольными значениями по параметрам: АРА, ТБК-РП, каталаза, ГП и ГР. Такие факторы СРО, как ТБК-РП и АРА у больных алкоголизмом обладают прогностическим потенциалом и могут применяться при разработке подходов к мониторингу состояния пациентов, оценке эффективности и персонализации терапии.

Список литературы

1. Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П. Особенности окислительного стресса при алкоголизме (обзор). *Биомедицинская химия*. 2023;69(2):83-96. DOI:10.18097/PBMC20236902083
2. Asatiani N., Sapojnikova N., Kartvelishvili T., Asanishvili L., Sichinava N., Chikovani Z. Blood Catalase, Superoxide Dismutase, and Glutathione Peroxidase Activities in Alcohol- and Opioid-Addicted Patients. *Medicina*. 2025; 61(2):204. DOI: 10.3390/medicina61020204
3. Железняк Е.В., Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Коганова З.И., Зыкова И.Е., Гришин Д.А., Ревазова Т.Л. Использование ДФПГ-теста для оценки антиоксидантной активности сыворотки крови в натурном гигиеническом исследовании. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(10): 982-986. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-10-982-986>;
4. Смирнова Л.П., Кондакова И.В., Борунов Е.В. Патент на изобретение «Способ определения активности супероксиддисмутазы» № 2272074, опубл.:20.03.2006. Бюл. № 8
5. Разыграев А. В. Определение активности каталазы у кровососущих комаров с использованием молибдата аммония и реакционной буферной среды на основе 3-(N-морфолино) пропансульфоновой кислоты. *Паразитология*. 2021. 55(4):318-336. ISSN 0031-1847. DOI:10.31857/S0031184721040049.
6. Александрова Л.А., Миронова Ж.А., Агафонова Ю.И., Филиппова Н.А., Трофимов В.И. Состояние системы глутатиона в эритроцитах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(4):60-65. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65>.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ 3D-ПЕЧАТИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Д.Ю. Кувшинов*, В.И. Иванов

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия
e-mail: physiologist@mail.ru

Ключевые слова: 3D-печать, физиология, протез, голеностопный сустав.

Введение. В настоящее время различные инновационные технологии внедряются как промышленность, в практическую медицину, так и в образовательный процесс [1]. 3D-моделирование (трехмерное моделирование) – быстроразвивающееся направление, которое можно применять в научных исследованиях и образовательных программах. 3D-технологии могут быть полезны в планировании операций и интраоперационном сопровождении [2]. Биопринтные технологии дают возможность в перспективе трансплантировать органы, в том числе сформированные из собственных клеток (что исключит отторжение трансплантата) [3]. В последние годы 3D-биопечать продемонстрировала свой потенциал в области заживления и регенерации ран, в частности, 3D-биопечати кожи непосредственно во время операции [4]. В рамках дисциплины «Нормальная физиология», которая изучает функции организма и его систем, 3D-печать может стать мощным инструментом для улучшения понимания сложных физиологических процессов, взаимосвязей между пространственными структурами и их функциями.

Цель. выявить и оценить возможности 3D-печати как для научных исследований, так для преподавания дисциплины «Нормальная физиология».

Материалы и методы. На кафедре нормальной физиологии имени профессора Н.А. Брабараш с помощью 3D принтера проводится печать 3D-моделей структур и органов, разработана и запатентована модель стопы и голеностопного сустава.

Результаты. Одним из способов применения 3D-печати в преподавании дисциплины «Нормальная физиология» является создание точных анатомических моделей органов и систем организма. Такие модели позволяют студентам визуализировать сложные структуры, которые трудно представить на основе двумерных изображений. Например, модель сердца, созданная с помощью 3D-печати, может отображать не только внешнюю форму органа, но и его внутренние структуры. Преимущество 3D-моделей заключается в их тактильности. Студенты могут буквально «пощупать» орган, что способствует более глубокому пониманию его структуры и функции.

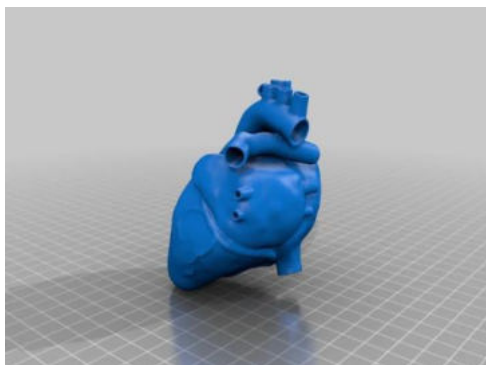


Рисунок 1. 3D-модель сердца

3D-печать также может быть использована для создания моделей, которые отражают патологические изменения в органах и тканях. Это особенно важно для студентов, которые в будущем станут врачами и должны уметь распознавать различные заболевания. Например, при изучении дыхательной системы можно создать модель легких с эмфиземой или фиброзом, чтобы студенты могли наглядно увидеть, как эти заболевания влияют на структуру и функцию органа. Такие модели помогают студентам лучше подготовиться к изучению клинических дисциплин. 3D-модели могут быть использованы для демонстрации последствий различных заболеваний. Например, модель сосудов с атеросклеротическими изменениями может показать, как заболевание изменяет структуру сосуда и влияет на его функцию, помогает студентам лучше подготовиться к работе с реальными пациентами. Одним из аспектов 3D-печати является создание интерактивных моделей для проведения экспериментов и симуляций. Например, модель вестибулярного аппарата. Студенты могут изменять параметры модели и наблюдать, как это влияет на функцию, что позволяет студентам лучше понять механизмы регуляции физиологических процессов. 3D-печать также позволяет создавать персонализированные учебные материалы, которые могут быть адаптированы под индивидуальные потребности студентов. Например, каждый студент может получить свою собственную модель органа, которую он сможет использовать для самостоятельного изучения и повторения материала. Это особенно полезно для студентов, которые испытывают трудности с визуализацией сложных процессов. Персонализированные модели также могут быть адаптированы под индивидуальные особенности студентов, например, увеличены или уменьшены в размере, чтобы подчеркнуть определенные детали. Кроме того, 3D-печать может быть использована для создания моделей, которые отражают индивидуальные анатомические особенности. Например, можно создать модель сердца, которая будет учитывать особенности строения органа у конкретного человека. Это позволяет студентам лучше понять, как анатомические особенности влияют на функцию органов и систем. Такой подход способствует более

глубокому пониманию материала и помогает студентам лучше подготовиться к работе с реальными пациентами. 3D-печать может быть использована для создания моделей, которые отражают молекулярные процессы, такие как синтез белка или синаптическая передача. Например, можно создать модель рибосомы, которая будет демонстрировать процесс трансляции мРНК в белок. Студенты могут изменять параметры модели, такие как последовательность нуклеотидов в мРНК, и наблюдать, как это влияет на структуру и функцию синтезируемого белка. Такой подход позволяет студентам лучше понять молекулярные механизмы, лежащие в основе физиологических процессов.



Рисунок 2. Модель стопы и голеностопного сустава, разработанная в КемГМУ

На кафедре нормальной физиологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России была создана цифровая модель и распечатан протез голеностопного сустава, включающий голеностопный узел, состоящий из стопы, носка, центральной оси с установленным на центральной оси ложем для размещения ампутированной культи, отличающийся тем, что стопа и носок соединены резиновой стяжкой, закреплены металлическим стержнем, стопа голеностопного узла соединена с центральной осью соединительным механизмом, состоящим из поршня, кольцевого соединительного элемента, верхнего и нижнего шарниров, где внутри поршня расположена ось с размещенной на оси пружины сжатия, высота между верхним и нижним шарнирами выполнена с возможностью регулирования пружины сжатия. Данная разработка запатентована [5]. Студентами В.В. Вольфом и М.Л. Голиковым получен грант Всероссийского конкурса «Студенческий стартап-2025» в направлении медицина и технологии здоровьесбережения. Разработка награждена Дипломом II степени XIII Инновационного конвента «Кузбасс: образование, наука, инновации», посвященного празднованию 80-летия Победы в Великой Отечественной войне, стала победителем конкурса университетских студенческих научных грантов. Принципиальной чертой протеза является то, что он повторяет физиологические движения. Получилось достичь подвижности в суставах «пальцев», при этом избежав сложных технологических решений и применения бионических технологий. В частности, протез имитирует сгибание пальцев при ходьбе, спортивных упражнениях, трудовых операциях. В дальнейшем разработка была воплощена в металле, а в настоящее время проводятся исследование прочностных характеристик протеза, дорабатываются элементы подвижных сочленений.

Заключение. Таким образом, 3D-печать позволяет создавать точные, интерактивные и персонализированные учебные материалы, которые значительно улучшают понимание сложных физиологических процессов. Использование 3D-печати не только делает обучение более наглядным и интересным, но и помогает студентам развивать критическое мышление и навыки решения проблем. Разработанная и запатентованная на кафедре нормальной

физиологии КемГМУ модель голеностопного сустава и стопы имеет как мировую новизну, более физиологичные функции по сравнению с аналогами.

Список литературы

1. Figovsky O., Shteinbok A. Abstract review of patents on new 3d printing technologies in construction, industry, and medicine. *Engineering journal of Don*. 2025; 1 (121): 700-713.
2. Wang S., Frisbie J., Keepers Z., Bolten Z., Hevaganinge A., Boctor E. et al. The Use of three-dimensional visualization techniques for prostate procedures: a systematic review. *Eur Urol Focus*. 2021; 7(6): 1274-1286.
3. Wang Z., Wang L., Li T., Liu S., Guo B., Huang W., Wu Y. 3D bioprinting in cardiac tissue engineering. *Theranostics*. 2021; 11(16): 7948-7969.
4. Weng T., Zhang W., Xia Y., Wu P., Yang M., Jin R., Xia S., Wang J., You C., Han C., Wang X. 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. *J Tissue Eng*. 2021;12:20417314211028574.
5. Патент РФ на изобретение № RU 229342 U1 / 02.10.2024 Вольф В.В., Голиков М.Л., Лобода Л.Д., Кувшинов Д.Ю., Иванов В.И. Протез голеностопного сустава. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=73415344> Дата обращения: 12.09.2025.

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ
ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА

А.И. Курганникова^{1*}, Е.П. Федорова^{2, 3}, Т.В. Руденко^{1, 3}, В.П. Демкин¹, А.А. Чурин^{1,2},
В.В. Удут²

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

² НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, г. Томск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия
e-mail: rudenko@ido.tsu.ru

Ключевые слова: гиперкоагуляционный синдром, тромбоциты, гемостаз, тромбопластин, модель генерализованного тромбоза легких

Введение. Гиперкоагуляционный синдром (ГКС) привлекает внимание исследователей и клиницистов, как состояние, связанное с активацией факторов свертывания крови, значительно повышающих вероятность возникновения осложнений по типу тромбозов, венозных тромбоэмболий, инсультов и инфарктов миокарда. ГКС может явиться следствием неопластических процессов, инфекционных заболеваний, хронических воспалительных синдромов и др. [1]. Следствием «хронической» гиперкоагуляции, сопровождающей множество соматических заболеваний, является прирост числа эритроцитов и активированных тромбоцитов с активацией факторов свертывания и повышением вязкости крови. Это усиливается изменением функциональной активности клеток вплоть до формирования эритроцитарных и тромбоцитарных агрегатов [2]. Именно первичный (тромбоцитарный) тромб, в силу своей нестабильности и проницаемости для плазмы, выступает поставщиком адсорбированных на тромбоцитах факторов свертывания, стимулируя его биохимический каскад и формирование полноценного тромба [3]. Сложность взаимодействия факторов свертывания крови и отсутствие клинических проявлений ГКС вплоть до возникновения блока сосудистого русла подтверждает значимость лабораторной диагностики и поиска маркеров риска развития тромбозов, актуализируя исследование реакции оцениваемых гематологических параметров при моделировании гиперкоагуляционного синдрома.

Цель. оценить изменения гематологических параметров крови у экспериментальных животных при моделировании гиперкоагуляционного синдрома.

Материалы и методы. Исследование гематологических параметров крови проводилось на тромбопластин-индуцированной модели развития ГКС, показавшей хорошую воспроизводимость венозного тромбоза. Эксперименты проведены на 80 лабораторных животных (крысы-самки стока SD массой 200-250 г., питомник НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, сертификат здоровья имеется). Животные были разделены на 2 группы: контрольная группа (n=40), экспериментальная группа (n=40). Крыс содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены Комиссией по биоэтике института, протокол-заявка № 243112024 от 06 декабря 2024 г. Для моделирования ГКС, вводили липополисахарид *E.coli* интратрахеально в дозе 0,5 мг/кг, затем через час внутривенно вводили 3% раствора тромбопластина. Забор крови проводился на 1, 3, 5, 7, 10, 14, 17, 21 сутки. Оценка гематологических показателей, приведенных в таблице 1, осуществлялась с помощью автоматического гематологического анализатора 5-diff Mindray BC-5000Vet. Статистический анализ проводился программой StatPlus версии 7.6.5. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое (X), ошибку среднего арифметического (m). Проверку на нормальность распределения проводили с помощью стандартизованных коэффициентов асимметрии и эксцесса. При несоответствии распределения нормальному закону использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Уровень значимости критериев задавали равным 1% и 5%.

Таблица 1. Изменение гематологических показателей при развитии гиперкоагуляции у лабораторных животных (крысы)

Услов ия	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCH C	RDW	PLT	MPV	PDW	PCT
конт- роль	13,30 ± 0,64	8,75 ± 0,13	18,84 ± 0,24	46,92 ± 0,48	53,38 ± 0,48	21,50 ± 0,18	40,50 ± 0,18	25,44 ± 0,33	763,20 ± 28,80	5,22 ± 0,12	15,54 ± 0,50	4,19 ± 0,23
1 сут	17,06 ± 0,86*	9,26 ± 0,23	18,92 ± 0,42	42,44 ± 0,85*	45,86 ± 0,50*	20,44 ± 0,17*	44,58 ± 0,24*	23,44 ± 0,41*	632,00 ± 41,22	4,92 ± 0,06	24,06 ± 2,06*	3,10 ± 0,17 *
3 сут	16,24 ± 0,76*	9,53 ± 0,08*	19,72 ± 0,13*	48,18 ± 0,77	51,48 ± 0,20*	20,92 ± 0,15*	40,48 ± 0,17	25,36 ± 0,38	749,40 ±15,75	5,32 ± 0,04	17,62 ± 0,21*	4,00 ± 0,10
5 сут	16,45 ± 0,63*	8,80 ±0,26	18,62 ± 0,53	47,34 ± 1,09	52,60 ± 0,45	20,22 ± 0,29*	38,38 ± 0,27*	23,92 ± 0,26*	899,60 ± 41,41*	6,04 ± 0,09*	15,30 ± 0,10	4,82 ± 0,26
7 сут	16,30 ± 1,27*	8,74 ± 0,12	17,78 ± 0,15*	46,44 ± 0,45	53,32 ± 0,52	20,36 ± 0,24*	38,22 ± 0,37*	25,40 ± 0,70	877,60 ± 18,15*	6,32 ± 0,04*	15,58 ± 0,04	5,55 ± 0,19 *
10 сут	13,96 ± 0,59	8,80 ± 0,27	18,40 ± 0,46	47,42 ± 1,20	53,94 ± 0,44	20,92 ± 0,16	38,78 ± 0,04*	25,22 ± 0,31	826,40 ± 39,76	6,16 ± 0,05*	15,58 ± 0,07	5,08 ± 0,28
14 сут	17,70 ± 0,50*	8,64 ± 0,28	18,16 ± 0,57	46,92 ± 1,48	54,36 ± 0,37	21,00 ± 0,18	38,66 ± 0,23*	25,18 ± 0,30	864,80 ± 19,64*	6,32 ± 0,04*	15,62 ± 0,05	5,48 ± 0,26 *
17 сут	15,34 ± 0,42*	9,11 ± 0,21*	19,20 ± 0,48	46,20 ± 1,18	50,70 ± 0,71*	21,08 ±0,35	41,54 ± 0,15*	24,16 ± 0,33*	750,60 ±70,32	5,34 ± 0,11	18,46 ± 0,63*	4,15 ± 0,29
21 сут	17,20 ± 0,50*	9,88 ± 0,2*	20,00 ± 0,28*	49,76 ± 0,68*	51,98 ± 0,66	20,90 ± 0,25	40,22 ± 0,24	25,68 ± 0,23	804,40 ± 32,07	5,10 ± 0,12	17,38 ± 0,68	4,40 ± 0,05

Результаты. Принимая во внимание то, что моделирование ГКС предусматривало исследование реакции гематологических показателей на парциальное тромботическое повреждение микрососудистого русла периферических отделов легких с обязательным воспалительным компонентом, но без системных гемодинамических нарушений, основное

внимание было уделено изменению RBC и PLT с определением НСТ и РСТ, но не WBC. Хотя увеличение WBC с первых суток и сохраняющийся их уровень на всем протяжении эксперимента, за счет воспалительного стимула модели, несомненно, негативно сказывается на реологических характеристиках крови. Прирост на протяжении эксперимента RBC и, связанных с ним HGB и НСТ, с одной стороны, подтверждает адекватность модели ГКС, а с другой – демонстрирует диагностическую значимость этих параметров в определении гиперкоагуляционного состояния. Именно эти параметры периферической крови вносят существенный вклад в реологию неньютоновской жидкости – крови. Это подтверждается данными клинических наблюдений, где декларируется, что повышение НСТ на 5 % ассоциировано с увеличением риска венозных тромбоэмболий [4]. PLT и связанный с ним РСТ в условиях ГКС претерпевают вполне объяснимые волнообразные изменения, детерминированные феноменом потребления и стимуляции.

Заключение. Как видно из полученных результатов, формирование ГКС способом моделирования нарушений гемостаза при сочетанном поражении легких бактериальным воспалением и тромбозом легочных сосудов [5] сопровождается статистически значимым приростом числа форменных элементов крови (эритроцитов и тромбоцитов), гематокрита и тромбокрита, негативно сказывающихся на реологических характеристиках крови. Таким образом, в исследовании продемонстрирована адекватность модели ГКС и выявлены ключевые из числа гематологических параметров крови, которые могут быть использованы в разработке математической реологической модели гиперкоагуляционного синдрома.

Список литературы

1. Kolomentsev S.V., Shermatyuk E.I., Tsygan N.V. et al. Additional risk factors for in-hospital ischemic stroke. Hypercoagulation syndrome. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;40(4):87-94. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-25-32.
2. Poryadina G.V. Pathophysiology of the hemostasis system. Methodological developments for independent work of students of the medical and pediatric faculties. Moscow: Russian State Medical University; 2013. 39 p. (In Russ.).
3. Park S., Park J.K. Back to basics: the coagulation pathway. *Blood Res*. 2024;59(1):35. DOI: 10.1007/s44313-024-00040-8.
4. Brækkan S.K., Mathiesen E.B., Njølstad I. et al. *Haematologica*. 2010;95(2):270–275. DOI:10.3324/haematol.2009.00841.
5. Patent for invention RU 2800645 C1 «Method for modeling hemostasis disorders in combined lung damage by bacterial inflammation and pulmonary vascular thrombosis» Fedorova E.P., Filonova M.V., Neupokoeva O.V., Nikiforov P.E., Sandrikina L.A., Fomina T.I., Dubskaya T.Yu., Kotlovskaya L.Yu., Churin A.A., Udut V.V. Patent Holder Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk Scientific Research Center) (RU). – publ. 07/25/2023, Byul. No. 21.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ТКАНЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

М.В. Лагутин*, Н.В. Сухаревский, А.А. Харлашин, М.А. Жарикова, Н.В. Демешко, О.В. Халепо

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, Россия
e-mail: lagutinm2004@gmail.com

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, биомаркеры тканевого метаболизма, микроциркуляция, сердечно-сосудистые заболевания

Введение. В настоящее время отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространённости сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц молодого возраста. Если ранее кардиоваскулярная патология преимущественно рассматривалась как проблема среднего и пожилого возраста, то сегодня она всё чаще диагностируется у лиц молодого возраста [1]. Известно, что сердечно-сосудистая система включает в себя как сердце и крупные сосуды, так и систему периферического кровообращения, которая обеспечивает нутритивный кровоток в тканях. Одним из ключевых патогенетических звеньев формирования сердечно-сосудистых нарушений у молодых людей выступают расстройства тканевого метаболизма и микроциркуляции, поскольку именно система периферического кровообращения обеспечивает трансапиллярный обмен и тканевой гомеостаз в тканях [2]. Известно, что изменения функциональной активности системы микроциркуляции могут свидетельствовать о донозологическом этапе развития заболеваний и служат прогностическим критерием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Выявление микроциркуляторных предикторов кардиоваскулярной патологии является актуальной задачей современной медицины, что и послужило целью данной работы.

Цель. Выявление изменений микроциркуляции и тканевого метаболизма на донозологическом этапе развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста.

Материалы и методы. Было обследовано 35 добровольцев в возрасте от 19 до 23 лет (женщины – 21 [20;21], мужчины - 20[20;22]), имеющих нарушения функциональной активности сердечно-сосудистой системы, таких как тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия. Все обследованные лица были осмотрены врачом-кардиологом. Состояние микроциркуляции было изучено методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата ЛАЗМА ПФ (производитель - НПП ЛАЗМА, Россия). Были оценены параметры среднеарифметического значения показателя микроциркуляции (М, пф.ед.), среднего значения нутритивного кровотока (М_{нутр}, пф.ед.), среднего значения шунтового кровотока (М_{шунт}, пф.ед.), среднего квадратического отклонения колебаний кровотока от среднего значения М (σ , пф.ед.), коэффициента вариации колебаний кровотока (K_v, %), амплитуды колебаний эндотелиальных, нейрогенных и миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса (Аэ, Ан, Ам, пф.ед. соответственно); амплитуды дыхательных и сердечных колебаний кровотока (А_д и А_с, пф.ед. соответственно), амплитуда излучения флуоресценции восстановленного кофермента никотинамидадениндинуклеотидотида (АНАДН), показателя окислительного метаболизма (ПОМ) [3]. Состояние периферической гемодинамики было изучено в кожных покровах нижней трети предплечья и нижней трети голени. Исследование проводилось при температуре 21–24 С. Обследованные лица не принимали пищу, напитки и фармацевтические препараты, влияющие на сосудистый тонус, а также не курили за 30 минут до начала. Через 30 минут после адаптации датчик устанавливался перпендикулярно поверхности, после чего включалась фоновая запись продолжительностью 10 минут [3]. Для количественной оценки типичности (центральных тенденций) анализируемых признаков использовалась структурное среднее – медиана, а

также верхний и нижний квартили. Для количественной оценки вариации использовался межквартильный интервал. Для проверки гипотезы об отсутствии значимых различий между типичными уровнями независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Для выявления количественной оценки корреляционной зависимости между изучаемыми признаками применялся ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Качественная оценка силы корреляционной связи производилась согласно шкале Чеддока.

Результаты. Состояние микроциркуляции у обследованных лиц характеризовалось выраженной асимметрией: М в левой руке оказался больше чем в правой на 21,9% ($p=0,001$, $p<0,05$), при этом М_{нутр} в левой руке оказался больше, чем в правой на 47% ($p=0,034$, $p<0,05$). Состояние активных механизмов регуляции (Аэ, Ан, Ам) статистически значимо не различались в левой и правой руке. Обнаружено, что Ад оказалась больше на 25% ($p=0,002$, $p<0,05$) в левой руке, чем в правой, что свидетельствует о нарушении оттока из системы периферического кровообращения. Уровень АНАДН оказался в левой руке на 40% ($p=0,00003$, $p<0,05$) меньше, чем в правой. Это сопровождалось увеличением ПОМ на 122,7% ($p=0,00009$, $p<0,05$) в левой руке. Таким образом, несмотря на то, что уровень перфузии в левой руке был больше, чем в правой, уровень тканевого метаболизма в левой руке оказался меньше, чем в правой (это сопровождалось увеличением ПОМ). Выявленные изменения позволяют предположить о наличии дисбаланса между доставкой кислорода и его эффективным потреблением тканями, что может свидетельствовать об изменении перестройки окислительного метаболизма в тканях. Выявлено, что уровень перфузии в левой ноге оказался меньше, чем в правой, на 21% ($p=0,003$, $p<0,05$), это сопровождалось снижением М_{нутр} на 24,4% ($p=0,04$, $p<0,05$) и М_{шунт} на 25,3% ($p=0,002$, $p<0,05$), соответственно, увеличением К_v в левой ноге на 33% ($p=0,0002$, $p<0,05$), что в соответствии с литературными данными отражает увеличение вазомоторной активности микрососудов. На метаболическом уровне зафиксировано снижение АНАДН на 33,1% ($p=0,006$, $p<0,05$) в левой ноге по сравнению с правой, однако в отличие от верхних конечностей, этот дефицит тканевого метаболизма не сопровождался изменением ПОМ. Таким образом, нижние конечности демонстрируют асимметрию, связанную со снижением М и АНАДН.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной асимметрии состояния микроциркуляции верхних и нижних конечностей у молодых лиц на донологическом этапе развития сердечно-сосудистой патологии, которая сопровождалась нарушением содержания макроэргов в тканях. Выявленные изменения могут быть использованы в клинической практике в качестве микроциркуляторных предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы.

1. Иванов С.А., Петров В.В., Максимов Д.В. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):12–9. DOI:10.18087/cardio2021.04.012.
2. Güven GM, Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020;49(1–2):133–43. DOI:10.1159/000503775.
3. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Москва: Книжный дом «Либроком»; 2013.

СВЯЗЬ НЕЙРОКИНОВ С ОСОБЕННОСТЯМИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА У СТУДЕНТОВ

Т.В. Ласукова*, Д.В. Загулова, Ю.А. Коноваленко, Ю.В. Колобовникова, Н.В. Позднякова,
Н.В. Севостьянова, Э. В. Мартюшева, Д.В. Пашковская

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

e-mail: lasukova.tv@ssmu.ru

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, нейрокины, вегетативный статус

Введение. Известно, что нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) участвует в патогенезе многих иммунных, воспалительных или метаболических реакций организма, его рецепторы синтезируются во многих ненейрональных тканях, включая сердце и сосуды [1, 2]. Исследование роли нейрокинов в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы связано с их участием в нервной регуляции функции сердца. Показано, что BDNF и его рецептор TrkB локализуются в нейронах гипоталамуса и ствола мозга, где расположены центры контроля сердечно-сосудистой системы [3, 4]. Известны единичные работы, посвященные исследованию влияния нейротрофина на вегетативный тонус сердца [5]. Установлено значительное снижение вариабельности сердечного ритма и уровня BDNF в плазме крови у пациентов с диагностированным генерализованным тревожным расстройством по сравнению с контрольной группой. Однако оставалось невыясненной взаимосвязь нейротрофинов с показателями ВСР у здоровых испытуемых.

Цель. Оценить характер взаимоотношений показателей вариабельности сердечного ритма и уровня BDNF в периферической крови у здоровых испытуемых.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска. Для реализации заданной цели из 250 студентов мужского пола 2-го курса лечебного и педиатрического факультетов было отобрано 28 добровольцев в возрасте от 20 до 22 лет. Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 9628 от 15.12.2023 г). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование. В сформированной выборке регистрировали вариабельность сердечного ритма (ВСР) и оценивали содержание нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF, пг/мл). Концентрацию нейрокина в плазме периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа в модификации ELISA. Для оценки ВСР после 5 минут отдыха записывали 5-минутные фотоплетизмограммы с помощью компьютерного фотоплетизмографа PulsLite (Россия) с приложением для расчета характеристик ВСР. Для анализа вегетативного регулирования использовали общепринятые временные и частотные оценки ритма [Макаров с соавт., 2014]. Взаимосвязи между ВСР и BDNF оценивали с помощью простой аналитической группировки с неравными интервалами, в результате которой все данные по величине показателей ВСР были разделены на две группы так, чтобы различия между группами по уровню BDNF выявлялись наиболее отчетливо. Работу с данными и статистический анализ осуществляли в MS Excel и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Распределение данных отличалось от нормального, поэтому для сравнения групп использовали U-критерий Манна-Уитни, пороговый уровень статистической значимости α был принят равным 0,05.

Результаты. Для оценки взаимоотношений между параметрами ВСР и содержанием BDNF все данные по величине показателей ВСР были разделены на две группы. В первую группу были включены испытуемые (n=39), у которых ЧСС не

превышала 73 уд/мин, во вторую - лица с ЧСС ≥ 73 уд/мин. Как показано на рисунке 1, у испытуемых обеих групп отмечалась отрицательная взаимосвязь между показателями ЧСС и уровнем BDNF: более низкой частоте сокращений сердца соответствовали статистически достоверно высокие значения нейротрофического фактора и наоборот (Рисунок 1). При анализе такой компоненты спектра как HF, обусловленной парасимпатической активностью, отмечались более высокие значения BDNF при повышенных значениях HF ($p=0.0021$, Рисунок 1). Напротив, увеличение LF-колебаний ритма сердца, имеющих симпатико-адреналовое происхождение, сопровождалось более низкими значениями нейротрофического фактора ($p=0.0056$, рис. 1).

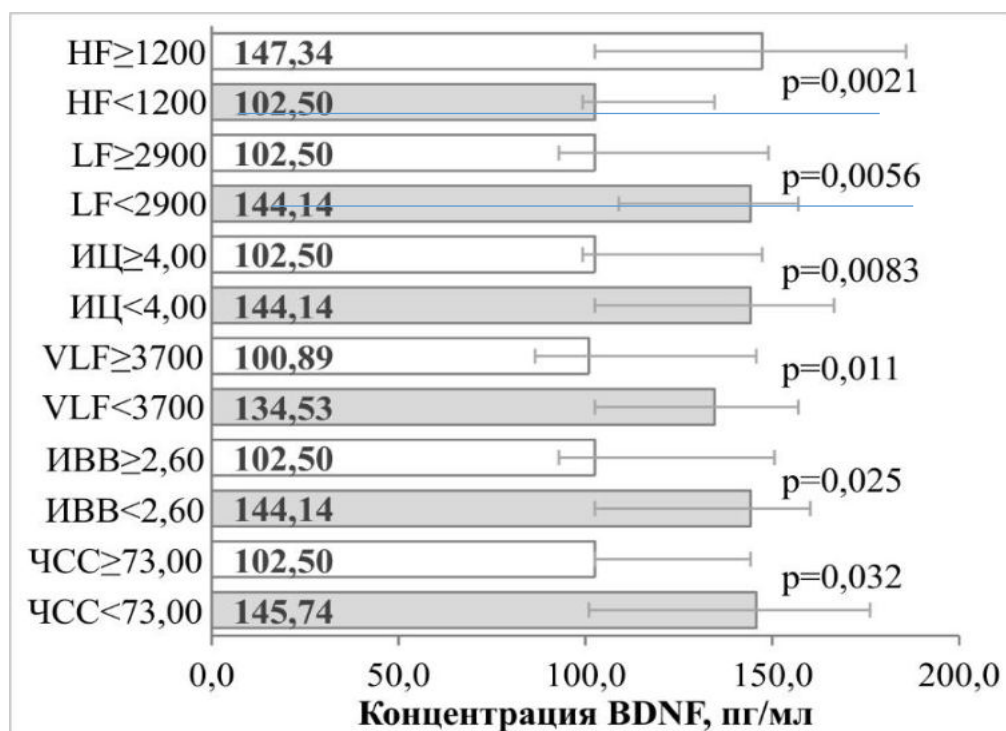


Рисунок 1. Медианы концентраций BDNF (пг/мл) с Q1 и Q2 в группах с разными уровнями частотных показателей ВСКР: индекса централизации (ИЦ) $\geq 4,00$ и $< 4,00$; индекса вегетативного взаимодействия (ИБВ) $\geq 2,60$ и $< 2,60$; VLF ≥ 3700 мс² и < 3700 мс²; LF ≥ 2900 мс² и < 2900 мс²; HF ≥ 1200 мс² и < 1200 мс²; ЧСС ≥ 73 уд/мин и < 73 уд/мин. (здесь указаны значения p статистической значимости различий концентрации BDNF в плазме крови при более низких и более высоких уровнях показателей ВСКР)

Анализ результатов исследований позволил выявить зависимость показателей VLF и уровнем нейрокина в плазме крови студентов: более низким значениям BDNF соответствовали более высокая амплитуда VLF ($p=0.0011$, рис. 1). В данном случае речь идет о влияниях со стороны надсегментарного уровня регуляции, поскольку амплитуда VLF тесно связана с психоэмоциональным напряжением, индикатором управления метаболическими процессами и может отражать энергодефицитные состояния.

Заключение. Таким образом, показатели ВСКР демонстрируют тесную взаимосвязь с уровнем нейротрофического фактора мозга в плазме крови. Установлена статистически достоверная отрицательная корреляция содержания BDNF в крови испытуемых с абсолютной мощностью параметров VLF. Данный факт может служить доказательством церебральных эрготропных влияний нейротрофина на нижележащие уровни вегетативной регуляции и указывать на взаимосвязь содержания BDNF в плазме крови с психоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга.

Список литературы

1. Pius-Sadowska E., Machaliński B. BDNF – A key player in cardiovascular system. *J. of Molecular and Cellular Cardiology*. 2017;110: 54 – 60. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.07.007.

2. Fioranelli M., Garo M.L., Roccia M.G., Prizbelek B., Sconci F.R. Brain-Heart Axis: Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiovascular Disease-A Review of Systematic Reviews. *Life (Basel)*. 2023;13(12):2252. DOI: 10.3390/life13122252.
3. Zhang L., Fang Y., Lian Y., Chen Y., Wu T., Zheng Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates learning deficits in a rat model of Alzheimer's disease induced by $\text{A}\beta 1-42$. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0122415. DOI: 10.1371/journal.pone.0122415.
4. Clark C.G., Hasser E.M., Kunze D.L., Katz D.M., Kline D.D. Endogenous brain-derived neurotrophic factor in the nucleus tractus solitarius tonically regulates synaptic and autonomic function. *J. Neurosci.* 2011; 31(34):12318-29. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0746-11.2011.
5. Dutt R., Shankar N., Srivastava S., Yadav A., Ahmed R.S. Cardiac autonomic tone, plasma BDNF levels and paroxetine response in newly diagnosed patients of generalised anxiety disorder. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2020;24(2):135-142. DOI: 10.1080/13651501.2020.1723642.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КОМБАТАНТОВ ПРИ РЕЛАКСАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В СОЧЕТАНИИ С ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЕЙ

П.Ю. Лебедева ^{1,2*}, А.С. Созонов ^{1,2}, А.М. Садикова ^{1,2}, О.Г. Дрозд ¹, Н.С. Митряйкин ^{1,2},
О.В. Рощина ², А.В. Диденко ^{1,2}, Т.В. Казенных ^{1,2}, Н.А. Бохан ^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия.

² НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, г. Томск, Россия.

e-mail: moon_cat2000@mail.ru

Ключевые слова: виртуальная реальность, релаксационная терапия, биологическая обратная связь, посттравматическое стрессовое расстройство, боевой стресс, участники боевых действий

Введение. Укрепление стрессоустойчивости и улучшение качества жизни является важным запросом современного общества [1, 2]. Участие в вооруженных конфликтах оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние военнослужащих [2, 3]. Проблемы психического здоровья комбатантов традиционно ассоциируются с реакциями на тяжелый стресс и нарушениями адаптации (F43 по МКБ-10), в частности с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [6, 7]. Широко распространены и расстройства адаптации [1, 5]. В их основе лежит сочетание экзогенных стрессоров и внутренних факторов [5-7]. К биологическим механизмам относятся дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводящая к повреждению гиппокампа [3, 7], изменения в миндалине, префронтальной и поясной коре, обуславливающие дисфункцию регуляции аффективных стимулов [6, 7]. Эти нарушения сопровождаются дисбалансом вегетативной нервной системы и гиперактивацией стрессовых реакций. Помимо психотерапии и фармакотерапии, активно развиваются высокотехнологичные неинвазивные подходы – виртуальная реальность (VR) и биологическая обратная связь (БОС) [7]. Технология VR создает интерактивную иммерсивную среду, обеспечивая мультисенсорное воздействие [7]. Терапевтический эффект VR связан с активацией нейропластичности в структурах, поврежденных при ПТСР [2, 7], повышением активности гиппокампа и префронтальной коры, а также нормализацией вегетативного баланса [6]. Однако отмечается недостаточная стандартизация VR-протоколов и ограниченность объективных критериев оценки эффективности терапевтических вмешательств [2]. Перспективным является интеграция VR с методом БОС: иммерсивная среда повышает вовлеченность пациента, а БОС как способ объективного мониторинга параметров вегетативной нервной системы, обеспечивает обратную связь, позволяя выявить паттерны

стресс-реакций и обучить навыкам саморегуляции [2, 7]. На сегодняшний день в отечественной литературе практически отсутствуют исследования, направленные на оценку комбинированного применения VR и БОС в реабилитации комбатантов.

Цель. Разработка реабилитационной программы, позволяющей осуществлять контроль психофизиологических маркеров стресса с помощью методов БОС при проведении релаксационной терапии с использованием технологии виртуальной реальности у комбатантов с реакциями на тяжелый стресс и нарушениями адаптации, а также органическими психическими расстройствами в сравнении с контрольной группой.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 2000 г. и одобрено Локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол ЛЭК №170 от 20.02.2024). В исследование включено 45 мужчин-участников боевых действий, средний возраст 37,2 года (24; 58) и 19 здоровых добровольцев, средний возраст 23,0 года (22; 24). В нозологической структуре психические расстройства, связанные со стрессом (F43, МКБ-10), составили 62,87%; органические, включая симптоматические, психические расстройства (F0, МКБ-10) – 37,13%. Критерии включения: наличие диагноза из кластеров F43, F3, F04-F07, F60-F61, F10-F19 (МКБ-10); участие в боевых действиях не более 3 лет назад; добровольное согласие. Критерии исключения: возраст до 18 и после 60 лет, отказ от участия, деменция, эпилепсия, декомпенсированные соматические заболевания. Физиологические показатели регистрировались до и после каждого сеанса на программно-аппаратном комплексе БОСЛАБ Профессиональный (ООО "Компьютерные системы биоуправления", г. Новосибирск). Измерялись: температура кожи (Т, °F), кожная проводимость (КПр, мкСм), амплитуда фотоплетизмограммы (ФПГ, мВ), время распространения пульсовой волны (ВРПВ, мс), индекс отражения (ИО, %), частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), индекс напряжения регуляторных систем (ИН), индекс вегетативного равновесия (ИВР), показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) и отношение LF/HF (показатель соотношения симпатических и парасимпатических влияний). Погружение в виртуальную среду осуществлялось с использованием программно-аппаратного комплекса PICO 4 PRO и релаксационных VR-программ: Kayak VR: Mirage (Better Than Life) и D.I.V.E. - deSight («Национальный исследовательский Томский политехнический университет»). Контент включал интерактивные симуляции природных ландшафтов и панорамные релаксационные видео 360°. Курс составил 5 сеансов по 15 минут каждый, через день. Все пациенты получали стандартную психофармакотерапию в течение 4 недель, включающую антидепрессанты (СИОЗС, АИОЗС, ТЦА, ИОЗСН), антипсихотики и нормотимики. Статистическая обработка проводилась с использованием языка Python. Проверка нормальности распределения – критерием Шапиро-Уилка. Для сравнения групп применялся U-критерий Манна-Уитни, для оценки динамики внутри групп – тест Уилкоксона. Уровень значимости $p < 0,05$. Предобработка данных выполнена в Microsoft Excel.

Результаты. В начале исследования была проведена сравнительная оценка исходных физиологических показателей между группой пациентов и контрольной группой. Анализ выявил статистически значимые различия по ключевым параметрам вегетативной регуляции, свидетельствующие о выраженном дисбалансе в группе пациентов. Кожная проводимость (КПр) в группе пациентов была достоверно ниже: 2.48 (1.86; 3.33) мкСм против 6.11 (3.52; 9.00) мкСм у добровольцев ($p < 0.05$), что указывает на снижение периферической электродегидративной реактивности. Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) у пациентов был существенно выше: 77.56 (50.27; 90.93) против 47.14 (32.44; 69.78) в контрольной группе ($p < 0.05$), что демонстрирует усиление симпатического тонуса и снижение адаптационного потенциала. Температура кожи (Т) у пациентов также была значимо выше: 90.07 (82.84; 93.75) °F против 81.27 (74.39; 88.90) °F у здоровых испытуемых ($p < 0.05$), отражая нарушения в периферическом кровоснабжении. Дополнительный анализ подтвердил общую тенденцию к вегетативному дисбалансу:

индекс напряжения регуляторных систем (ИН) составил у пациентов 133.18 (69.55; 200.13) против 86.88 (36.04; 125.70) в контроле, а соотношение LF/HF – 1.18 (0.55; 2.42) против 0.65 (0.44; 1.90), что характерно для состояния хронического стресса с преобладанием симпатической активности. После прохождения курса VR-релаксации в основной группе пациентов зафиксирована статистически значимая положительная динамика по комплексу физиологических параметров. Отмечено выраженное улучшение периферического кровотока и микроциркуляции: температура кожи достоверно повысилась с 90.1 (84.6-95.5) до 92.9 (90.1–95.6) °F, а амплитуда фотоплетизмограммы демонстрировала значительный рост с 235.7 (111.5–360.0) до 479.6 (244.0–715.5) мВ. Зафиксирован отчетливый сдвиг вегетативного баланса в сторону парасимпатической нервной системы, на что указывает снижение кожной проводимости с 2.5 (1.8-3.2) до 2.1 (1.6-2.7) мкСм и выраженное снижение индекса LF/HF с 1.2 (0.6-2.4) до 0.5 (0.2-0.8). Удлинение времени распространения пульсовой волны (ВРПВ) с 191.7 (178.3-203.3) до 211.5 (197.7-220.4) мс в сочетании со снижением ПАПР объективно подтверждает ослабление тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и восстановление регуляторных механизмов. В контрольной группе добровольцев также отмечены существенные изменения физиологических показателей, однако с определенными особенностями динамики. Как и в группе пациентов, наблюдалось значительное улучшение микроциркуляции: температура кожи повысилась с 81.3 (72.0–86.5) до 92.3 (90.1-95.1) °F, а амплитуда ФПГ продемонстрировала выраженный рост. Снижение кожно-гальванической реакции с 6.1 (3.8-9.3) до 5.3 (3.2-9.5) мкСм также свидетельствовало о снижении симпатической активности. Однако, в отличие от пациентов, в группе добровольцев зафиксирован рост показателя LF/HF с 0.7 (0.3-1.7) до 1.4 (0.7-2.5). Повышение данного соотношения дает нам право сделать предположение о снижении базовой частоты дыхания в ходе релаксационных сеансов. Это может свидетельствовать об активации адаптационных механизмов, связанных со снижением тревожности.

Заключение. Исследование демонстрирует значимую положительную динамику показателей вегетативной нервной системы под влиянием комбинированной терапии. Исходно у пациентов был зафиксирован выраженный дисбаланс с преобладанием симпатического тонуса, подтвержденный повышенными значениями ПАПР, ИН, ИВР, LF/HF и температуры кожи, а также сниженной кожной проводимостью. После курса лечения отмечено восстановление вегетативного баланса со сдвигом в сторону парасимпатической активности, о чем свидетельствует статистически значимое снижение индекса LF/HF и ПАПР. Анализ выявил существенное улучшение микроциркуляции и сосудистого тонуса, подтвержденное значительным увеличением амплитуды фотоплетизмограммы, повышением температуры кожи, удлинением времени распространения пульсовой волны и тенденцией к снижению индекса отражения. Интерес представляет различный характер изменений вегетативного баланса у пациентов и здоровых добровольцев (снижение LF/HF против повышения), что отражает различные исходные состояния регуляторных систем и механизмы адаптации к VR-воздействию. Полученные данные свидетельствуют об активации адаптационных механизмов и восстановлении гомеостаза. Положительный эффект достигнут на фоне стандартной психофармакотерапии, что позволяет рассматривать комбинацию VR и БОС как эффективное дополнение к лечению. Выявленные изменения согласуются с известными нейробиологическими механизмами действия виртуальной реальности, связанными с активацией нейропластичности. Исследование подтверждает терапевтический потенциал VR-релаксации в коррекции вегетативных нарушений у ветеранов боевых действий.

Список литературы:

1. Бохан Н.А., Рощина О.В., Диденко А.В., Лебедева В.Ф. Клиническая характеристика проявлений боевой психической патологии у комбатантов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2023; 3 (120): 80-86. DOI [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-3\(120\)-80-86](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-3(120)-80-86)

2. Касимова Л.Н., Кузнецов А.Н., Кропинова И.И., Кузнецов Д.В., Воловик М.Г., Святогор М.В., Сычугов Е.М., Боровской Г.Ю., Халак М.Е. Комплексная оценка психологического и психофизиологического состояния комбатантов при экспозиционной терапии посттравматического стрессового расстройства с помощью виртуальной реальности. *Современные технологии медицины*. 2024; 16 (5): 35-44. DOI: 10.17691/stm2024.16.5.04
3. Иванова Т.О., Петрова О.Т. Клиническая психология стресс-ассоциированных расстройств. Москва, Академический издательский центр. 2023; 340.
4. Сидорова К.К. Эпидемиология стресс-ассоциированных расстройств в современном обществе. *Психиатрия и клиническая психология*. 2024; 3(45): 56-67.
5. Crawford P.J., Barrett T.P. Neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2023; 12(4): 112-125.
6. Schein J., Houle C., Urganus A., Cloutier M., Patterson-Lomba O., Wang Y., King S., Levinson W., Guérin A., Lefebvre P., Davis L.L. Prevalence of posttraumatic stress disorder in the United States: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin*. 2021; 37(12): 2151-2161. DOI: 10.1080/03007995.2021.1978417.
7. VA/DOD Clinical practice guideline for the management of posttraumatic stress disorder and acute stress disorder: clinician summary. *Version 3.0. Focus*. 2018; 16: 430-448. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16408>

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ОПУХОЛЕВОМ МИКРООКРУЖЕНИИ И НЕИЗМЕННОЙ ТКАНИ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ: СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Е.И. Ливанос *, М.Н. Стахеева, Н.А. Ермак
НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия
e-mail: ioannisovnakate01@gmail.com

Ключевые слова: Рак эндометрия, микроокружение опухоли, лимфоциты, моноциты, Т-клетки памяти

Введение. Рак эндометрия (РЭ) является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, с постоянно растущей заболеваемостью в большинстве развитых стран. В России РЭ занимает третье место среди гинекологических злокачественных новообразований [2]. По данным онкологической статистики РФ, в 2020 году было зарегистрировано более 24 000 новых случаев, что соответствует примерно 16 на 100 000 женщин [1]. Особенно тревожным является увеличение числа случаев заболевания у женщин молодого и среднего возраста, что связано не только с демографическими и гормональными изменениями, но и с прогрессирующим влиянием факторов окружающей среды, метаболических и иммунных нарушений. Сдвиг возрастного профиля заболевания представляет серьёзную угрозу репродуктивному здоровью и требует пересмотра стратегий ранней диагностики и профилактики. Современные исследования показывают, что изменения в соотношении популяций иммунных клеток могут иметь прогностическое значение при терапии злокачественных опухолей [3]. Однако различия в составе иммунных клеток при опухолях одного типа, а также между различными стадиями рака, затрудняют разработку эффективных методов лечения. Под влиянием опухолевого процесса иммунный профиль микроокружения опухоли (МО) претерпевает значительные изменения: формируется иммуносупрессивное МО, которое подавляет активность основных клеток-эффекторов, таких как цитотоксические Т-лимфоциты. В таких условиях Т-клетки находятся в состоянии анергии, проявляющейся повышенной экспрессией ингибирующих рецепторов, сниженной секрецией цитокинов и уменьшенной цитолитической активностью, что препятствует уничтожению опухолевых клеток [4]. Макрофаги, накапливающиеся в МО, способствуют

росту опухоли, ангиогенезу и метастазированию; под воздействием цитокинов, включая продуцируемые резидентными Т-клетками памяти, они меняют поляризацию с М1 на альтернативный М2-фенотип [5]. Очень важно изучить особенности характера взаимосвязей между показателями иммунитета в периферической крови в сравнении с опухолевой и неизменной тканями у больных РЭ, что позволит по показателям периферической крови судить о событиях *in situ*, в том числе, для назначения более эффективной иммунотерапии. В отличие от локального иммунного ответа, который сосредоточен в пределах опухолевого очага, системный иммунитет отражает более широкие изменения в организме, связанные с прогрессией опухолевого процесса, иммунной регуляцией и общим воспалительным фоном. Изучение системного иммунного ответа у больных первичным впервые диагностированным раком эндометрия является важным направлением современной онкоиммунологии. Кроме того, исследование популяций иммунных клеток в периферической крови является менее инвазивным и более экономически эффективным методом оценки состояния иммунной системы у больных РЭ.

Цель. Оценить взаимосвязи клеточных популяций периферической крови и ткани (опухолевой и неизменной) у больных первичным раком эндометрия до начала противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 19 пациенток с первичным раком эндометрия (РЭ) IA и IB стадии. Количество CD309+(VEGFR+) моноцитов, CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти в периферической крови (ПК), опухолевой и неизменной тканях оценивали методом проточной цитофлуорометрии с использованием соответствующих моноклональных антител. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0. Количественные данные представлены медианой и межквартильным расстоянием Me (Q1; Q3). Достоверность различий оценивали с помощью критериев Фридмана и Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05. Корреляционные связи между признаками устанавливались с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Было установлено, что количество определённых типов клеток в опухолевой и неизменной ткани эндометрия статистически значимо отличается от их количества в периферической крови. В частности, было выявлено, что количество CD8+ цитотоксических Т-клеток в неизменной ткани эндометрия существенно превышает их содержание в периферической крови, в то время как для активированных CD8+69+% лимфоцитов наблюдается обратное соотношение ($p < 0,05$). Было установлено, что в периферической крови содержание центральных Т-клеток центральной памяти значительно превышает их долю в опухолевой и неизменной тканях эндометрия, тогда как содержание эффекторных Т-клеток эффекторной памяти преобладает в опухолевой ткани. Также было установлено, что опухолевая и неизменная ткани эндометрия различаются по содержанию других типов клеток. В неизменной ткани было обнаружено преобладание цитотоксических CD8+ лимфоцитов и CD8+279+ лимфоцитов с признаками истощения, а в опухолевой ткани – CD14+ моноцитов. С помощью корреляционного анализа выявлена положительная связь ($r = 0,489$) между CD8+ лимфоцитами в периферической крови и количеством CD8+69+ лимфоцитов в опухолевой ткани, что говорит о миграции цитотоксических лимфоцитов в опухоль и их дальнейшую активацию там. CCR7+CD45RO+ клетки опухолевой ткани положительно связаны ($r = 0,581$) с CD45RO+ клетками, ($r = 0,553$) CCR7+CD45RA+ и одноименной популяцией клеток ($r = 0,521$) в неизменной ткани, что позволяет предположить одновременное пополнение опухолевой и неизменной ткани этими клетками из периферической крови, в том числе из-за наличия CCR7 рецептора, выступающего в роли хемоаттрактанта. Интересен факт отрицательной корреляционной связи между популяциями наивных CD45RA+CD62L+ лимфоцитов, CD45RA-CD62L- клеток эффекторной памяти и CD45RA-CD62L+ клеток центральной памяти в опухоли с популяциями клеток центральной и эффекторной памяти в неизменной ткани

Материалы и методы. Исследования выполнены на 40 крысах-самцах линии Wistar средней массой $224,0 \pm 34,0$ г. Все экспериментальные животные были разделены на 4 группы: две контрольные ($n=10 \times 2$) и две опытные группы ($n=10 \times 2$). 1-я и 2-я опытные группы подвергались однократному воздействию ГКГ максимальной интенсивности путем помещения крыс на 20 минут в камеры с газовой средой, содержащей $5,0 \pm 0,5$ % O_2 и $5,0 \pm 0,5$ % CO_2 . Кроме того, 2-й опытной группе животных до экспериментального воздействия предварительно на протяжении 30 дней ежедневно осуществлялось внутрибрюшинное введение мексидола (50 мг/кг). Режим максимальной интенсивности гипоксического воздействия был подобран экспериментальным путем, при котором ещё наблюдалась 100 % выживаемость животных. Контрольные группы помещались в ту же камеру на аналогичное по продолжительности время, что и опытные группы, однако, в этом случае вместо газовой смеси компрессором нагнетался атмосферный воздух, а вместо мексидола осуществлялось введение 0,9 % раствора NaCl по той же схеме. Для моделирования ГКГ использовали специальную проточную камеру, в которую при помощи компрессора подавалась заданная смесь газов со скоростью 15 л/мин. Контроль газового состава камеры производили при помощи газоанализатора «Microlux O_2+CO_2 » (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия).

Забор крови у всех групп животных выполняли на фоне наркотизации путём внутрибрюшинного введения раствора золетила в дозе 5 мг/100 г. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, а также Директивами 86/609/ЕЕС [5].

В настоящей работе для оценки системы гемостаза использовался метод исследования - тромбоэластография. Запись тромбоэластограммы с использованием активатора «Start-tem» проводилась на аппарате RotemGamma (Германия). В ходе расшифровки тромбоэластограммы учитывались следующие показатели: Время начала образования сгустка (СТ). Описывает время от начала анализа до распознаваемого начала формирования сгустка посредством добавления активатора (реагенты и кальций). Время образования сгустка (CFT). Отображает кинетику образования стойкого сгустка из тромбоцитов и фибрина. Угол альфа (α°) – показатель отображает скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование (увеличение прочности сгустка). Максимальная плотность сгустка (MCF) представляет собой максимальную величину амплитуды формирования сгустка, достигнутую к моменту, когда активируется процесс фибринолиза. Максимальный лизис (ML) соответствует максимальной интенсивности фибринолиза, обнаруженной в течение анализа. Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке. Данные исследований представлены в виде $m [25 \% \div 75 \%,]$, где m – медиана в выборочной совокупности, $[25 \% \div 75 \%,]$ – 25-й и 75-й перцентиль. Достоверность различий оценивали при помощи непараметрического U критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для обработки и хранения полученного экспериментального материала создавали базы данных с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2010. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программ математической статистики Jmp Statistical Discovery v 6.1.2 и Biostat 5.03 на персональном компьютере.

Результаты. Сравнительный анализ результатов данных тромбоэластографии, зарегистрированных после однократного воздействия ГКГ максимальной интенсивности, без/после предварительного введения мексидола в течение 30 дней, приведен в таблице (см. табл.). По данным тромбоэластографии после однократного воздействия ГКГ максимальной интенсивности было зарегистрировано укорочение времени начала образования сгустка (СТ) на 47,0 % ($p < 0,001$) на фоне повышения угла α° на 32,0 % ($p < 0,01$) и максимальной плотности сгустка (MCF) на 18,0 % ($p < 0,001$). Также выраженно укорачивалось время образования сгустка (CFT) на 42,0 % ($p < 0,001$). Увеличение

функциональной активности фибринолитической системы подтверждалось повышением показателя максимального лизиса (ML) в два раза ($p < 0,05$). По данным тромбозластографии, при однократном воздействии ГКГ максимальной интенсивности после курсового введения мексидола было зарегистрировано укорочение максимальной плотности сгустка (MCF) на 11 % ($p < 0,01$), по остальным показателям достоверных отличий зафиксировано не было.

Таблица 1 Показатели системы гемостаза плазмы крови крыс при однократном воздействии

Показатели	Однократное воздействие ГКГ максимальной интенсивности (5,0 % O ₂ , 5,0 % CO ₂)		Однократное воздействие ГКГ максимальной интенсивности (5,0 % O ₂ , 5,0 % CO ₂) после 30-ти кратного курсового применения мексидола (50 мг/кг)	
	Контроль 1	Опыт 1	Контроль 2	Опыт 2
СТ, с	236,0 [219,3÷252,8]	124,0 *** [116,2÷140,3]	174,0 [168,2÷181,2]	188,7 [179,3÷190,5]
α °	59,0 [52,0÷64,0]	78,0 ** [72,3÷84,0]	62,8 [57,1÷69,5]	67,2 [64,0÷72,8]
CFT, с	124,0 [118,9÷128,3]	72,0 *** [67,4÷76,0]	92,0 [88,2÷101,4]	88,4 [85,5÷95,6]
MCF, мм	67,0 [64,2÷73,6]	79,0 [70,6÷82,4] **	76,0 [68,4÷79,8]	68,0 ** [65,3÷71,0]
ML, %	1,0 [0,8÷1,3]	2,0 [1,8÷2,3] *	0,0 [0,0÷0,0]	0,0 [0,0÷0,0]

гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности без/после использования курсового приема мексидола (m [25 %÷75 %])

Примечание: Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$. ГКГ – гиперкапническая гипоксия. СТ – время коагуляции; α – угловая константа; MCF – максимальная амплитуда ТЭГ; CFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис

Закключение. В описанных выше экспериментах показано, что однократное воздействие ГКГ максимальной интенсивности без предшествующего курсового введения мексидола сопровождается активацией сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, а также выраженной активацией фибринолитической системы крови.

Предварительное курсовое применение мексидола во многом нормализует гемостазиологическую картину, зарегистрированную после однократного воздействия ГКГ максимальной интенсивности. При этом было обнаружено лишь снижение максимальной плотности сгустка, что может быть связано со снижением количества тромбоцитов, а также угнетением их способности к агрегации [6]. Стоит отметить, что мексидол самостоятельно улучшает кровообращение сосудистом русле, ингибируя агрегацию тромбоцитов и повышая антитромбогенный потенциал крови [7].

Список литературы

1. Шахматов И.И., Вдовин В.М., Киселев В.И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия. *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 2: 131-138.
2. West J.B., Schoene R.B., Milledge J.S. High Altitude Medicine and Physiology. USA: *Hodder Arnold*. 2007; 499 p.
3. Александров О.В., Стручков П.В., Веницкая Р.С., Тыкоцкая М.А., Полунова В.М. и др. Клинико-функциональный эффект курса интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 1999; 3: 28–32.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014; 2: 134-143.
5. Council Directive of 24 November 1986 on the Approximation of Laws, Regulations of the Member States Regarding the Protection of Animals Used for Experimental and Other

- Purposes Directive (86/609/EEC). *Official Journal of the European Communities* L. 262: 1–29.
6. Checchin D., Sennlaub F., Sirinyan M., Brault S., Zhu T., Kermorvant–Duchemin E. et al. Hypercapnia prevents neovascularization via nitrate stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006; 40: 543–553.
 7. Микуляк Н.И., Иванов П.В., Захаркин А.Г. Экспериментальное исследование эффективности препарата с антиоксидантным типом действия – мексидола на гемостаз при лучевой терапии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;106(1): 72–76.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ИНТОКСИКАЦИИ МОНООКСИДОМ УГЛЕРОДА У КРЫС

Е.Д. Лобода*, Ю.Н. Закревский, С.А. Авдюшенко
Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург, Россия
e-mail: egorneero.loboda@yandex.ru

Ключевые слова: монооксид углерода, электрокортикография, прогностические шкалы.

Введение. Монооксид углерода (СО) – один из продуктов горения, обладающий острым и отдалённым действием на центральную нервную систему (ЦНС). Комплексный анализ показателей в остром и отдалённом периодах интоксикации СО остаётся малоизученным. Это создаёт пробел в понимании механизмов, лежащих в основе динамики биоэлектрической активности ЦНС в остром и отдалённом периодах интоксикации. Актуальность исследования обусловлена необходимостью более глубокого понимания изменений биоэлектрической активности ЦНС в различные периоды интоксикации СО. Это может иметь важное значение, как для фундаментальной науки, так и для практической медицины, в частности, для разработки новых подходов к прогнозированию степени тяжести повреждения ЦНС, а также выбора рациональной тактики лечения.

Цель. оценить динамику показателей биоэлектрической активности коры головного мозга крыс в различные периоды интоксикации монооксидом углерода.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполняли на нелинейных крысах-самцах массой 200–250 грамм, полученных из «Питомника лабораторных животных Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (пос. Рапполово Ленинградской обл.). Животные содержались и использовались в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Операцию по имплантации ЭКоГ-чипа на производили по методике Ховпачев А.А. и соавт., 2024 [1]. Запись и регистрацию биоэлектрического сигнала с отведений осуществляли с полосой пропускания 0,5–35 Гц и частотой квантования 500 Гц с помощью 8–канального компьютерного энцефалографа с модулем Нейрон-Спектр-1 с ПО Нейрон-Спектр.NET (Нейрософт, Россия). Из полученного сигнала формировали монополярные отведения FP1-AV, FP2-AV, C3-AV, C4-AV, O1-AV, O2-AV. Выделяли следующий диапазон частот: дельта- (0,5–4,0 Гц), тета- (4,0–8,0 Гц), альфа- (8,0–14,0 Гц) и бета- (низкочастотных – 14,0–20,0 Гц и высокочастотных – 20,0–35,0 Гц). Для оценки сигнала использовали следующие показатели: спектральную мощность, SEF90, SEF50, индекс ритма. Животных разделили на 2 группы: У первой группы регистрировали 10 минутную фоновую активность коры головного мозга, после чего моделировали интоксикацию СО (5700 мг/м³, экспозиция – 30 мин). Регистрацию ЭКоГ-сигнала проводили на 3 и 7 сутки после воздействия. У животных второй группы регистрировали 10 минутную фоновую активности коры головного мозга, после чего моделировали интоксикацию СО (5700 мг/м³, экспозиция – 30 мин).

Регистрировали ЭКоГ в течении 30 мин с момента начала воздействия. Зарегистрированный сигнал подвергали статистической обработке при помощи ПО Statistica 10.0. Для математического анализа применили попарное сравнение связанных групп при помощи Т-критерия Уилкоксона. Вывод о статистической значимости различий принимали при $p < 0,05$.

Результаты. Через 15 мин после начала поступления СО наблюдали снижение двигательной активности животных, положение тела животных в пространстве расценивали как «на животе». В течение 10 мин после окончания воздействия состояние животных возвращалось к исходным показателям. В течении 7 сут после воздействия состояние животных не отличалось от показателей животных группы контроль. Данные средней спектральной мощности (среднее PSD по полосе) ритмов были подвергнуты статистическому анализу методом Вилкоксона, в результате чего в первой группе было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) между показателями спектральной мощности Дельта-, Тета-, Альфа-, Бета-низкочастотного ритмов на 3 и на 7 сутки после экспозиции СО (Экспозиция) по отношению к фоновым значениям регистрации сигнала. Показатели Бета-высокочастотного ритма на 7 сутки статистически значимо отличались по отношению к фоновым значениям регистрации сигнала. Во второй группе было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) между показателями спектральной мощности Бета-высокочастотного ритма ритмов на 25-30ой минуте экспозиции СО и при фоновой регистрации сигнала, а также между мощностными показателями спектральной мощности Бета-высокочастотного ритма ритмов на 25-30ой минуте экспозиции СО и через 5 минут после прекращения интоксикации СО. Показатели Бета-высокочастотного ритма ритма на 25-30ой минуте экспозиции СО, по отношению к фоновым значениям. Данные индексов ритма были подвергнуты статистическому анализу методом Вилкоксона, в результате чего: В первой группе было выявлено статистически значимое изменение ($p < 0,05$) между показателями индексов Альфа- ритма на 7 сутки после прекращения интоксикации СО, по отношению к фоновой регистрации сигнала. Показатели индексов Бета-высокочастотного ритма статистически значимо изменились на 3 и на 7 сутки после прекращения интоксикации СО, по отношению к фоновой регистрации сигнала. Во второй группе было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) между показателями индексов Бета- низкочастотного ритма на 25-30ой минуте экспозиции СО и при фоновой регистрации сигнала (ФОН), а также между показателями индексов Бета- высокочастотного ритма на 25-30ой минуте экспозиции СО (Экспозиция) и через 5 минут после прекращения интоксикации СО. Показатели индексов Бета-низкочастотного ритма статистически значимо изменились на 25-30ой минуте экспозиции СО, по отношению значениям через 5 минут после прекращения интоксикации СО. Данные спектрального края 90% и 50 % (SEF90 и SEF50) сигнала были подвергнуты статистическому анализу методом Вилкоксона, в результате чего: В первой группе было выявлено было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) между показателями SEF50 на 7 сутки после интоксикации СО по отношению к фоновым показателям регистрации сигнала. Во второй группе было выявлено было выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) между показателями SEF90 на 25-30ой минуте экспозиции СО и при фоновой регистрации сигнала, а также между показателями SEF90 на 25-30ой минуте экспозиции СО и через 5 минут после прекращения интоксикации СО.

Заключение. Гипоксическая фаза характеризуется острым дефицитом кислорода вследствие образования карбоксигемоглобина и резкого снижения тканевого дыхания [2]. Так, в остром периоде отмечалось снижение мощности в диапазоне α и дезорганизация фоновой активности, что согласуется с известными гипоксическими изменениями ЭЭГ [3]. Одновременно регистрировались атипичные сдвиги в β -диапазоне, возможно связанные с начальным нейротоксическим воздействием или компенсаторной реакцией на гипоксию. В цитотоксической фазе поражения, обусловленной отсроченными патологическими процессами [2, 4], на 3-и и 7-е сутки, животных выявили персистирующие изменения ЭЭГ,

преимущественно затрагивающие α - и β -ритмы. Сохраняющееся угнетение α -активности на этих сроках указывает на продолжающуюся дисфункцию таламокортикальных нейронных сетей, это согласуется с данными о том, что снижение мощности альфа-ритма ассоциирована с худшим функциональным исходом при тяжёлых черепно-мозговых травмах [5]. Стабильные отклонения в β -диапазоне свидетельствуют о стойком нарушении кортикальной активности, так как, бета-осцилляции могут служить маркерами тяжести повреждения [5]. А значит, обнаруженные нами отклонения в высокочастотной активности можно интерпретировать как электрофизиологическое отражение структурных повреждений, возникающих во вторую фазу интоксикации СО [2]. Острые изменения спектральных показателей ЭЭГ (снижение SEF50/SEF90 во время гипоксической фазы) отражают угнетение корковой активности и могут быть транзиторными при быстром восстановлении оксигенации. В наших опытах часть таких показателей постепенно нормализовалась после устранения гипоксии, указывая на функционально обратимые нарушения. Однако некоторые метрики сохранялись на 7-е сутки, это свидетельствует о вероятности органического повреждения, способного персистировать длительно. Такое продолжительное замедление ЭЭГ может указывать на структурное повреждение мозга и ассоциируется с худшим прогнозом [6]. Данные нашей работы дают возможность предполагать перспективность использования ЭЭГ-мониторинга (SEF50, SEF90, мощность ритмов и индекс α - и β -диапазона) в остром постинтоксикационном периоде СО-интоксикации для оценки тяжести гипоксического поражения мозга и раннего прогнозирования отдалённых последствий поражения ЦНС при отравлении СО. Раннее выявление их отклонений имеет клиническое значение для прогнозирования отсроченных неврологических осложнений и выбора рациональной терапии.

Список литературы

1. Ховпачев А.А., Вахвияйнен М.С., Башарин В.А. и др. Изготовление электрокортикографического датчика и методика его имплантации крысам для долговременного мониторинга мозговой активности. *Лабораторные животные для научных исследований*. – 2024. – № 2. – С. 48–58.
2. Bleecker M. L. Carbon monoxide intoxication. *Handbook of Clinical Neurology*. – 2015. – Vol. 131. – P. 191–203.
3. Wong N. Y. E., van Waart H., Sleight J. W., Mitchell S. J., Vrijdag X. C. E. A systematic review of electroencephalography in acute cerebral hypoxia: clinical and diving implications // *Diving and Hyperbaric Medicine*. – 2023. – Vol. 53, № 3. – P. 268–277.
4. Wang Y, Zhou Z, Zhang D and Jiang Y (2025) Predictors of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning: a literature review. *Front. Med.* 12:1559264.
5. Blest-Hopley G, Pasculli G, Ruffell SGD, Tsang W, Emmanuel O, Pate KM, Kettner H, Roseman L, Erritzoe D and Carhart-Harris R (2025) Improved mental health outcomes and normalised spontaneous EEG activity in veterans reporting a history of traumatic brain injuries following participation in a psilocybin retreat. *Front. Psychiatry* 16:1594307.
6. Haveman, M.E., Van Putten, M.J.A.M., Hom, H.W. et al. Predicting outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury using electroencephalography. *CritCare* 23, 401 (2019).

ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ

И.А. Малышев

НИИ нейронаук и медицины, г. Новосибирск, Россия

e-mail: igormalyshew18@gmail.com

Ключевые слова: учебная мотивация, интеллект, информационные технологии, биология, методика, психофизиологические аспекты здоровья.

Введение. В современном мире информационные технологии становятся неотъемлемой частью жизни человека, проникая во все сферы деятельности, включая образование. Применение информационных технологий в учебном процессе открывает новые возможности для повышения качества обучения и развития личности обучающихся [1]. Стоит отметить, что среди большого количества разнообразных информационных ресурсов «искусственный интеллект» (ИИ) становится всё более значимым инструментом в сфере образования [2]. Его использование открывает новые возможности для улучшения качества обучения, персонализации образовательного процесса и повышения эффективности взаимодействия между учащимися и преподавателями. Однако вопрос о том, как использование информационных технологий влияет на психофизиологическое здоровье обучающихся, остаётся актуальным и требует детального изучения.

Цель. Проанализировать влияние информационных технологий в учебном предмете «Биология» на психофизиологические показатели здоровья обучающихся 9-х классов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие обучающиеся МАОУ СОШ №20 г. Новосибирска в возрасте 14-15 лет, проводили сравнение результатов исследования у учеников 9-х классов до использования информационных технологий и после. В исследовании принимал участие 51 подросток. Исследования проводили в середине 2024-2025 учебного года, так как в указанный период времени появление новых обучающихся маловероятно, коллектив и внутригрупповые отношения сформированы. В качестве контрольной группы выступали обучающиеся 9В класса (24 человека из них 11 мальчиков и 13 девочек), где сохранялись традиционные методы преподавания биологии в школе. Экспериментальная группа состояла из обучающихся 9А класса (23 человека из них 9 мальчиков и 14 девочек), в образовательный процесс которых на уроках биологии активно применялись информационные технологии, в особенности применение «искусственного интеллекта». В группах обследованных лиц определяли учебную мотивацию (по М.В. Матюхиной). Важной особенностью, данной методики, на наш взгляд, является возможность определить не только общий уровень учебной мотивации у обучающихся (низкий, средний и высокий уровни), но и также выявить ключевые мотивы учебной деятельности. Данная методика позволяет определить следующие ключевые мотивы учебной деятельности: коммуникативные мотивы, мотивы престижа, мотивы творческой самореализации, профессиональные мотивы, мотивы избегания, социальные мотивы, учебно-познавательные мотивы. Кроме этого, определяли устойчивость внимания и динамику работоспособности по методу Шульте. Данная диагностика позволяет дать оценку степени концентрации внимания подростков, можно выявить показатель эффективности работы. У школьников определяли коэффициент логической и механической памяти. Благодаря методике О.Б. Поляковой можно выявить коэффициенты объёмов логической и механической памяти среди обучающихся 9-х классов. Вместе с тем, ученикам выполняли тест структуры интеллекта Амтхауэра в редакции Л. А. Ясюковой. Данный тест позволяет измерить уровень интеллектуального развития. Тест включает в себя 9 субтестов, каждый из которых направлен на оценку различных аспектов интеллекта: общая осведомлённость, интуитивное понятийное мышление, понятийное логическое мышление, понятийная категоризация, математическая интуиция, абстрактное мышление, образный синтез, пространственное мышление, логическая оперативная память [4, 5].

Результаты. При исследовании уровня ключевых учебных мотивов среди всех 7 блоков следует отметить, что ключевыми учебными мотивами у обучающихся 9А и 9В классов являются коммуникативные мотивы и мотивы избегания. По остальным блокам значения находятся на среднем, моментами низком, уровне, резких отличий в результатах экспериментальной и контрольной группы нет. Если рассматривать общий уровень мотивации в обеих группах, значительных отличий мы также не наблюдаем. В обоих классах учебная мотивация большинства подростков находится на среднем уровне. Повторив методику на определение ключевых учебных мотивов, удалось выявить, что показатели по мотивам творческой самореализации и учебно-познавательным мотивам у обучающихся 9А класс значительно выросли, когда в 9В остались фактически неизменными. Общий уровень мотивации также характерно отличается у обучающихся 9А и 9В класс. Количество человек с высоким уровнем мотивации выросло в 2 раза и составило 17% от общего количества обучающихся, с низким уровнем мотивации упал с 30% до 17%. При исследовании концентрации внимания ключевым аспектом было среднее время, потраченное на просмотр таблиц, исходя из этого и делались выводы об эффективности работы подростков. До проведения исследования показатели обучающихся экспериментальной и контрольной групп значительно не отличаются. После проведения исследования повторно было обнаружено, что средние значения изучаемого параметра у обучающихся экспериментальной группы остались неизменными, в то время как средние значения контрольной группы возросли, что можно объяснить снижением уровня концентрации внимания в связи с общей утомляемостью к концу учебного года. При определении коэффициента объёмов механической и логической памяти у обучающихся 9-х классов было выявлено, что показатели в обеих группах значительно не отличаются и находятся на среднем уровне. После проведения повторного исследования у обучающихся экспериментальной группы отмечается более высокий уровень объёма логической памяти, в то время как показатели объёма механической памяти остались практически неизменными. В экспериментальной группе объёмы логической и механической памяти остались практически неизменными. При исследовании интеллектуальных способностей подростков по тесту Амтхауэра в редакции Л.А. Ясюковой по всем 9 основным субтестам были выявлены низкие и средние показатели в обеих группах. Исключение составил субтест №1, который является обобщающим и направлен на определение общей осведомленности обучающегося. При повторном исследовании интеллектуальных способностей подростков по тесту Амтхауэра в редакции Л.А. Ясюковой в экспериментальной группе были выявлены повышение результатов по субтестам, оценивающим интуитивное логическое, понятийное логическое, а также абстрактное мышление. В контрольной группе значения по всем субтестам сохранились на низком и среднем уровнях.

Заключение. Таким образом, правильно организованное применение информационных технологий в образовательном процессе благополучно влияет на повышение общего уровня учебной мотивации, рост объёма логической памяти, развитие интуитивного логического, понятийного логического, а также абстрактного мышления обучающихся. Использование информационных технологий при изучении нового материала может осуществляться в двух направлениях. Один из них – это компьютерная поддержка предмета выражается в использовании стандартного программного обеспечения по биологии, а именно мультимедийных энциклопедий, электронных учебников и тому подобное. Второй – разработка уроков, сопровождающихся использованием компьютера с мультимедийным проектором и тщательно подобранного видеоряда, который помогает иллюстрировать теоретический материал урока [3].

Список литературы

1. Абдеев Р.Ф. Философия информационной цивилизации// Диалектика прогрессивной линии развития как гуманная общечеловеческая философия для XXI века: Учебн. пос. М.: ВЛАДОС, 1994. 336 с.

2. Алексеева А.А., Ерёмина Н.В. Искусственный интеллект в системе образования. *Педагогика и психология образования*. 2022; (3): 12–21.
3. Горшков В.А., Петров А.А. Виртуальная реальность в обучении биологии. *Журнал научного просвещения*. 2022; (4): 56–64.
4. Гуревич К.М. Психологическая диагностика: учеб. пособие для вузов. — Москва: Учебная литература, 2007. — 320 с.
5. Дружинин В.Н. Психология общих способностей. — 3-е изд. — СПб.: Питер, 2008. — 368 с.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕАКЦИИ ЗРАЧКА У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ

Э.В. Мартюшева*, Н.В. Позднякова, Д.В. Пашковская, Д. Загулова, Ю.В. Колобовникова
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская федерация
e-mail: totumacheva.ev@ssmu.ru

Ключевые слова: личностная тревожность, пупиллометрия, изменение диаметра зрачка, скорость сужения зрачка.

Введение. В студенческой среде проблема личностной тревожности (ЛТ) не теряет своей актуальности. Это связано с большим количеством факторов интенсивным учебным процессом и частыми стрессовыми ситуациями, которые сопровождают профессиональное становление молодого человека. Современные психологические концепции рассматривают тревожность как сложное, многокомпонентное состояние, включающее когнитивные, эмоциональные и физиологические элементы [1]. Оценка ЛТ возможна с помощью разных подходов требует применения комплексных методов диагностики и анализа данного явления. Традиционно для диагностики тревожности применяются субъективные тестовые методики, среди которых наибольшее распространение получил опросник Спилбергера. [2]. Тем не менее эти методы имеют ограничения — они не всегда отражают кратковременные изменения тревожного состояния и подвержены влиянию внешних факторов. В последние годы растёт интерес к инструментальным способам оценки ЛТ, среди которых выделяется пупиллометрия. Данный метод основывается на анализе реакций зрачков, отражающих деятельность вегетативной нервной системы (ВНС). Наиболее информативными считаются такие параметры, как скорость сужения зрачков (Speed of Constriction, Left/Right Eye — speedconstr_left, speedconstr_right, мм/с) и минимальные/максимальные значения их диаметра (Min_Left, Min_Right, Max_Left, Max_Right, пикс) [3–6]. В связи с этим исследование особенностей зрачковых реакций у студентов с разным уровнем личностной тревожности с применением пупиллометрии представляется перспективным направлением современных исследований.

Цель. Оценить динамику изменения зрачковой реакции у студентов с различными типами личностной тревожности в разные периоды обучения.

Материалы и методы. Исследование проводилось в лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений (руководитель — д.м.н., доцент Ю.В. Колобовникова) кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. В выборку вошли 56 студентов второго курса (18 мужчин и 38 женщин) в возрасте от 19 до 22 лет (средний возраст $19,33 \pm 1,74$ года). Все участники предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Для определения субъективного уровня личностной тревожности использовалась адаптированная русскоязычная версия шкалы тревожности Спилбергера–Ханина. Опрос студентов проводился до начала основной части эксперимента. Регистрацию параметров зрачковой реакции выполняли с использованием пупиллометра (ЮМССофт, Россия) при контролируемом уровне освещения. Перед

началом измерений испытуемые проходили инструктаж и краткий адаптационный период для минимизации влияния внешних факторов. Измерения осуществлялись в двух временных точках, что позволило оценить динамику показателей зрачковой реакции (скорость и диаметр). После предварительного опроса студенты были распределены по полу, а внутри каждой группы — в соответствии с уровнем личностной тревожности: низкий уровень — до 30 баллов (3 мужчины, 4 женщины); умеренный уровень — 30–45 баллов (5 мужчин, 20 женщин); высокий уровень — свыше 46 баллов (10 мужчин, 14

Показатель пупилломе- трии	Скорость сужения зрачка (мм/с)		Минимальный диаметр зрачка (пикс)		Максимальный диаметр зрачка (пикс)	
Группы	До	После	До	После	До	После
Низкий уровень личностной тревожности						
Мужчины (N=3)	127 (84;139)	125 (123,5;129,5)	881 (763,5;939)	1084 (913;1211)	1590 (1371;1598,5)	1851 (1617,5;2151)
Женщины (N=4)	133 (116; 135,5) p=0,56	131 (126;140) p=0,85	919,5 (873,5;968,5) p=0,33	1141,5 (1061;1327,3) p=0,38	1591,5 (1482;1637,8) p=0,45	2127 (1818;2440,3) p=0,86
Умеренный уровень личностной тревожности						
Мужчины (N=5)	120 (102; 135)	118 (101; 131)	1282 (983;1693,5)	1048 (831;1500,5)	2244 (1715,5;2672,5)	1858 (1440,5;2283)
Женщины (N=20)	118,5 (94,8; 135) p=0,12	118 (101,8; 127) p=0,36	1359 (1073,3;1728,8) p=0,40	1087 (879,5;1532,3) p=0,61	2308 (1817,5;2719,5) p=0,52	1862,5 (1470,8;2412,8) p=0,61
Высокий уровень личностной тревожности						
Мужчины (N=10)	120 (107; 133)	124 (94; 143)	1118 (977,5;1366)	1140 (938;1515)	1984 (1694;2481)	1990 (1599;2669,5)
Женщины (N=14)	119,5 (106;136) p=0,28	120,5 (93,5;141,5) p=0,7	1152 (979,8;1449,8) p=0,59	1164 (938;1633,5) p=0,005	1994,5 (1705,5;2502) p=0,02	1994 (1599;2739) p=0,02

женщин). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica for Windows, version 12.0. Нормальность распределения показателей проверяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Для оценки статистической значимости различий между количественными параметрами применяли U-критерий Манна–Уитни. Результаты считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. В ходе исследования у студентов с низким и умеренным уровнями личностной тревожности, независимо от пола, значения показателей пупиллометрии до и после учебной нагрузки оказались сопоставимыми (табл. 1, 2).

Таблица 1 – Показатели реакции левого зрачка у студентов с различным уровнем личностной тревожности до и после учебной нагрузки, Me (Q1; Q3)

Анализ размеров минимального и максимального диаметра зрачка левого глаза в группе с высоким уровнем ЛТ выявил статистически значимые увеличения показателя у женщин по сравнению с мужчинами ($U=22$, $p=0,005$; $U=22$, $p=0,02$, соответственно) как до, так и после предъявления учебной нагрузки (Таблица 1). В группе студентов с высоким уровнем личностной тревожности наблюдались статистически значимые различия по показателям минимального и максимального диаметра правого зрачка у женщин после воздействия учебной нагрузки. Оценка скорости сужения зрачков в группе с высокой ЛТ не выявила различий в скорости сужения зрачков между мужчинами и женщинами (табл. 1, 2).

Таблица 2 – Показатели реакции правого зрачка у студентов с различным уровнем личностной тревожности до и после учебной нагрузки, Me (Q1; Q3)

Показатель пупиллометрии	Скорость сужения зрачка (мм/с)		Минимальный диаметр зрачка (пикс)		Максимальный диаметр зрачка (пикс)	
	До	После	До	После	До	После
Низкий уровень личностной тревожности						
Мужчины (N=3)	128 (124;136)	123 (116,8;130)	979 (725;1102,5)	1089 (1010,3;1301,5)	1728 (1329,5;1893,5)	1995 (1995;2857)
Женщины (N=4)	128 (123;137,5) p=0,20	115 (55,5;128) p=0,36	1008,5 (918,3;1087,3) p=0,39	1362 (1089,5;1628) p=0,21	1741 (1534,3;1889,3) p=0,39	2614 (1995;2857) p=0,21
Умеренный уровень личностной тревожности						
Мужчины (N=5)	117 (84,5;132,8)	116 (109;134,3)	1360 (1010,3;1955,5)	1111 (828;1486,5)	2319 (1795;2946,3)	1912 (1491;2438)
Женщины (N=20)	116 (84,5;129) p=0,45	115,5 (108,3;130,3) p=0,5	1475 (1082;1960) p=0,86	1123 (859;1496) p=0,43	2441 (1918;3160) p=0,82	1995 (1506,8;2538,8) p=0,56
Высокий уровень личностной тревожности						
Мужчины (N=10)	123,5 (99,3;140,3)	120 (76,8;135)	1060,5 (896,8;1238,3)	1119,5 (858;1269,3)	1805 (1589,8;2162,8)	1966,5 (1506,8;2166)
Женщины (N=14)	121,5 (99,3;140,3) p=0,30	122 (79;135) p=0,31	1057 (881;1237) p=0,20	1115 (852;1265) p=0,005	1804 (1583;2161) p=0,06	1943 (1494;2155) p=0,02

Заключение. Низкая и умеренная ЛТ у студентов вне зависимости от пола не связана с особенностями зрачковых реакций. При высоком уровне лт зарегистрированы статистически значимые увеличения минимального и максимального диаметров зрачка левого и правого глаз у студентов женского пола в сравнении с таковыми у мужчин. Полученные данные свидетельствуют о влиянии выраженной личностной тревожности на показатели пупиллометрии и подчёркивают необходимость дальнейшего изучения данного подхода.

Список литературы

1. Агишева А.А. Конструктивный потенциал тревожности и подходы к его пониманию. *Российский психологический журнал*, 2023;20 (4), 42-62. doi: 10.21702/rpj.2023.4.3
2. Бобров А.Е., Усатенко Е.В. Концепция тревожных расстройств: основные тенденции развития. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(4):62-70.
3. Кутлубаев М.А., Шагиева Д.Р., Каримова Г.И., и др. Пупиллометрия в оценке психоэмоционального состояния и когнитивных функций человека. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2023;73(5):651-665. doi:10.31857/S0044467723050064.
4. Naber M, Murphy P. Pupillometric investigation into the speed-accuracy trade-off in a visuo-motor aiming task. *Psychophysiology*. 2020 Mar;57(3):e13499. doi: 10.1111/psyp.13499.
5. Venkata Sivakumar A, Kalburgi-Narayana M, Kuppusamy M, Ramaswamy P, Bachali S. Computerized dynamic pupillometry as a screening tool for evaluation of autonomic activity. *Neurophysiol Clin*. 2020 Oct;50(5):321-329. doi: 10.1016/j.neucli.2020.09.004.

6. Gray NS, Price M, Pink J, O'Connor C, Antunes A, Snowden RJ. Measuring the Pupillary Light Reflex Using Portable Instruments in Applied Settings. *Vision (Basel)*. 2024 Oct 1;8(4):60. doi: 10.3390/vision8040060

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСОМЕТРИЯ ТКАНЕЙ ЩИТОВИДНО-ОКОЛОЩИТОВИДНОГО КОМПЛЕКСА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОИЗА

А.С. Моторикин, О.С. Попов, С.Р. Баширов, Д.С. Титов, М.О. Плешков, Д.А. Вражнов, И.В. Толмачев, В.И. Стасевский

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

e-mail: motorikin.as@ssmu.ru

Ключевые слова: щитовидная железа, околощитовидные железы, гипопаратиреоз, электроимпедансометрия, интраоперационная диагностика.

Введение. Уменьшению случаев послеоперационного гипопаратиреоза способствуют, в первую очередь, корректные результаты дооперационной визуализации околощитовидных желёз, интраоперационная органная дифференцировка тканей щитовидно-околощитовидного комплекса [1]. К настоящему времени разработаны и клинически признаны многие методы дооперационной и интраоперационной топической визуализации околощитовидных желёз (ОЩЖ) [2]. Низкий потенциал существующих методов визуализации ОЩЖ подчёркивает необходимость поиска новых технологий для профилактики развития послеоперационного гипопаратиреоза [3]. Одним из перспективных направлений дифференцировки тканей является электроимпедансная спектроскопия – измерение электрического импеданса в широком диапазоне частот, предоставляющая информацию о клеточной плотности и структурной целостности ткани [4, 5]. Метод основан на том, что различные ткани обладают различными биоэлектрическими характеристиками, что позволяет судить об органной принадлежности исследуемых тканей и позволит интраоперационно в режиме реального времени определиться хирургу в топической визуализации органа. В основе измерения электрического импеданса в предложенных методиках лежит четырёх электродная схема. Два электрода предназначены для подачи переменного тока через исследуемую ткань, а два других электрода – для измерения напряжения на исследуемой ткани. Подаваемый на ткань переменный ток индуцирует напряжение в ткани, которое измеряется второй парой электродов. По амплитуде и фазе входящего и выходящего сигналов вычисляется электрический импеданс исследуемой ткани. Данный импеданс зависит от воспринимающих сигнал типовых характеристик ткани: уровня гидратации, плотности, степени «клеточности» и «стромальности», т.е. структуры органа.

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения больных с патологией щитовидной и околощитовидных желёз путём интраоперационной аппаратной дифференцировки околощитовидных желёз с помощью программно-аппаратного комплекса «Спектральный анализатор электрического импеданса ткани зоны оперативного вмешательства».

Материал и методы. Разработка программно-аппаратного комплекса «Спектральный анализатор электрического импеданса ткани зоны оперативного вмешательства» (ПАК-САЭИТ) проведена сотрудниками кафедры общей хирургии и научно-технологического центра «Цифровая медицина и киберфизика» ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Базой для клинических исследований была клиника общей хирургии, факультетские клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Конструктивно ПАК-САЭИТ адаптирован к применению при операциях в зоне щитовидно-околощитовидного комплекса. ПАК-САЭИТ состоит из: аппаратной части, измерительного модуля (генератора тока, аналогового цифрового преобразователя), компьютера, тестирующего

щупа и блока питания. Программная часть включает программу управления и записи измерений, программу анализа и классификации полученных данных, графический интерфейс для управления ПАК и отображения результатов измерений. Первый этап исследования – сбор аннотированной информации и обучение ПАК-САЭИТ. Для получения первичных данных использовалась визуальная оценка тканей (экспертная оценка), при которой было определено 4 вида ткани: жировая ткань, мышечная ткань, ткань щитовидной железы, ткань околощитовидной железы. Основным моментом в методике проведения исследования является установка щупа с электродами на тестируемую ткань. Тестирование различных тканей проводилось в строгой последовательности. Сбор информации и последующая разработка программного обеспечения на основе машинного обучения для получения результата исследования в режиме реального времени. Каждый исследуемый фрагмент тестируемой ткани подвергается троекратному сканированию продолжительностью 5 секунд. За это время выполнялось 20 измерений биоимпеданса. Объектами клинических исследований стали пациенты клиники общей хирургии с заболеваниями щитовидной железы с различной степенью зобной трансформации: диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит, варианты коллоидного зоба, рецидивная зобная трансформацией тиреоидных остатков. Измерения электрического импеданса ткани осуществлялись переменным током малой величины (<1 мА) в диапазоне частот от 10 до 1000 кГц. Все измерения каждого пациента записывались в отдельный файл и были использованы для построения математической модели конкретной ткани. Далее проводилось машинное обучение ПАК-САЭИТ, которое позволило на следующем этапе выдавать «предсказание» типа ткани. В качестве модели-классификатора был выбран метод «случайного леса», поскольку данный метод устойчив к шуму в данных, способен работать с нелинейными зависимостями, что важно для биомедицинских данных. При обучении модели использовался метод 10-кратной кросс-валидации. Машинное обучение ПАК-САЭИТ проведено на 7 пациентах. Качество попарной бинарной классификации разработанной модели оценивалось на основе площади под рабочей характеристикой приёмника (ROC AUC), где значение, равное 1, означает идеальное разделение классов, а значение 0,5 – абсолютно случайное гадание, а также чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Общее заключение интраоперационной дифференцировки тканей щитовидно-околощитовидного комплекса основывалось и на экспертной визуальной оценке, и результатах измерений электрического импеданса. В случае высокой вероятности принадлежности к ткани ОЩЖ общее заключение оценивалось как «положительное». В случае низкой вероятности принадлежности к ткани ОЩЖ общее заключение оценивалось как «отрицательное». Предложенная методика сравнительного анализа оказалась удобной своей простотой и позволила в каждом случае сделать объективное заключение в режиме реального времени.

Результаты. В ходе исследования были собраны данные электрического импеданса тканей 7 пациентов, включающие 112 измерений мышечной ткани, 119 измерений жировой ткани, 167 измерений тканей щитовидной железы, а также 95 измерений тканей ОЩЖ. На основе полученных во время электроимпедансного тестирования данных были рассчитаны их спектры. Затем, была разработана математическая модель классификации 4-х видов исследуемых тканей, на основе полученных спектральных данных. Модель показала отличное качество попарной бинарной классификации всех 4-х исследуемых типов тканей на основе средних значений ROC AUC, Se, Sp и их стандартных отклонений по итогам 10-кратной кросс-валидации: щитовидная-паращитовидная железа: $AUC = 0.98 \pm 0.02$, $Se = 0.96 \pm 0.05$, $Sp = 0.80 \pm 0.25$; щитовидная железа-мышечная ткань: $AUC = 0.92 \pm 0.12$, $Se = 0.92 \pm 0.21$, $Sp = 0.72 \pm 0.27$; щитовидная железа-жировая ткань: $AUC = 0.99 \pm 0.01$, $Se = 1.0 \pm 0.0$, $Sp = 1.0 \pm 0.0$; паращитовидная железа-мышечная ткань: $AUC = 0.93 \pm 0.08$, $Se = 0.74 \pm 0.24$, $Sp = 0.85 \pm 0.17$.

Заключение. Разработанный совместно с научно-техническим центром «Цифровая медицина и киберфизика» ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России ПАК-САЭИТ позволяет

интраоперационно провести электроимпедансное сканирование тканей щитовидно-околощитовидного комплекса в режиме реального времени. Проведенные исследования подтверждают существенный диагностический потенциал интраоперационной дифференцировки ткани щитовидно-околощитовидного комплекса с помощью электроимпедансной спектроскопии. Разработанный оригинальный программно-аппаратный комплекс для интраоперационного электроимпедансного сканирования прост, безопасен в клиническом применении, позволит проводить непрерывный мониторинг тестируемых тканей и выдавать полученную информацию в режиме реального времени не только в цифровом, но и в аналоговом варианте, а также сохранять информацию в накопителе. Применение прибора и методики интраоперационного электроимпедансного сканирования в сочетании с визуализацией околощитовидных желез значительно повысит диагностическую чувствительность, что будет способствовать профилактике повреждения околощитовидных желез и послеоперационного гипопаратиреоза.

Список литературы

1. Вабалайте К., Романчишен А., Сомова А. Интраоперационная профилактика послеоперационного гипопаратиреоза. *Эндокринология*. 2023; (14):1206881. DOI: 10.3389/fendo.2023.1206881.
2. Fakhra S., Branstetter B.F. 4th, Pryma DyuA. Neuroimaging Clin N Am. *Визуализация околощитовидных желез*. 2008.18(3):537-49, ix. DOI: 10.1016/j.nic.2008.03.006.
3. Калинин А.П., Фомина Т.Г. Визуализация аденом паращитовидных желез и самих паращитовидных желез (обзор литературы). *Хирургия (Москва)*. 1985. (3):131-8.
4. Smallwood R.H., Keshtkar A., Wilkinson B.A., Lee J.A., Hamdy F.C. Electrical impedance spectroscopy (EIS) in the urinary bladder: The effect of inflammation and edema on identification of malignancy. *IEEE Trans Med Imaging*. 2002. 21(6):708–10. DOI: 10.1109/TMI.2002.800608
5. Aberg P., Birgersson U., Elsnér P., Mohr P., Ollmar S. Electrical impedance spectroscopy and the diagnostic accuracy for malignant melanoma. *Exp. Dermatol*. 2011. 20(8):648–52. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01285.x

ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ МАКРОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

А.А. Мох¹, Л.А. Таширева¹, Е.О. Родионов^{1,2}

¹НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

e-mail: alenatmx@yandex.ru

Ключевые слова: иммунные контрольные точки, рак легкого.

Введение. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) является одним из ключевых достижений современной онкологии, обеспечивая долговременный контроль заболевания у части пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) [1]. Однако лишь 20–30 % больных демонстрируют стойкий ответ на лечение, что указывает на наличие молекулярных механизмов врождённой или приобретённой резистентности. Формирование «горячего» или «холодного» иммунного микроокружения во многом определяет эффективность иммунотерапии, а пространственная организация иммунных и опухолевых клеток остаётся критически важным, но слабо изученным фактором. Использование технологии Visium 10x Genomics позволяет оценить экспрессию генов с учётом топографии опухолевой ткани и выявить транскрипционные паттерны, ассоциированные с ответом на терапию [2].

Цель. Определить гены, ассоциированные с хорошим и плохим ответом на иммунотерапию у больных НМРЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 8 пациентов с НМРЛ, получавших иммунотерапию в адъювантном режиме. У 4 пациентов зафиксирован выраженный положительный ответ (частичная регрессия и стабилизация более 6 месяцев) и у 4 - отсутствие эффекта (прогрессирование). Анализ пространственного профиля экспрессии выполнен методом Visium 10x Genomics на опухолевых биоптатах с последующим сравнением транскриптомных паттернов между группами.

Результаты. У пациентов с плохим ответом отмечена гиперэкспрессия генов *S100A9*, *CCL18* и *SPARC*, отражающая активацию иммуносупрессивных M2-макрофагов и ремоделирование внеклеточного матрикса, создающее барьер для инфильтрации Т-клеток. В группе с хорошим ответом выявлена повышенная экспрессия *IFI44* и *HSP90AB1*, связанных с активацией интерферон-зависимых путей и стрессовых шаперонов, повышающего иммуногенность опухоли [3,4].

Заключение. Применение пространственной транскриптомики Visium 10x Genomics позволило выявить пространственно детерминированные различия между пациентами с хорошим и плохим ответом на иммунотерапию. Гены *IFI44* и *HSP90AB1* могут рассматриваться как потенциальные маркеры чувствительности к иммунотерапии, тогда как *S100A9*, *CCL18* и *SPARC* — как индикаторы резистентности при НМРЛ [5].

Список литературы.

1. Dan A., Aricak O., Rounis K., Montero-Fernandez M.A., Guijarro R., Ekman S. et al. PD-1 expression in tumor infiltrating lymphocytes as a prognostic marker in early-stage non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2024; 14: 1414900. DOI: 10.3389/fonc.2024.1414900.
2. Hynds R.E., Frese K.K., Pearce D.R., Grönroos E., Dive C., Swanton C. Progress towards non-small-cell lung cancer models that represent clinical evolutionary trajectories. *Open Biol.* 2021; 11 (1): 200-247. DOI: 10.1098/rsob.200247.
3. Wu J., Wang Y., Huang Z., Wu J., Sun H., Zhou R. Tumor microenvironment assessment-based signatures for predicting response to immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Science.* 2024; 27 (12): 111340. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111340.
4. Cao L., Che X., Qiu X. M2 macrophage infiltration into tumor islets leads to poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *Cancer management and research.* 2019; 11: 6125–6138.
5. Qian B. Z., Pollard J. W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.*; 2010; 141 (1): P. 39–51.

МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НАНОСЕКУНДНОГО ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОГО МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ СТОЛОВЫХ КЛЕТОК

В.М. Мочалова^{3*}, А.В. Самойлова^{1,4}, А.А. Гостюхина^{1,2,3}, М.А. Большаков^{1,3}

¹ФГУН Институт сильноточной электроники СО РАН, г. Томск, Россия

²ФГБУ Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии ФМБА России, д. Голубое, Россия

³ФГАОУВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

e-mail: tinalitvinova6@gmail.com

Ключевые слова: стволовые клетки, костный мозг, жировая ткань, пролиферация, наносекундное импульсно-периодическое микроволновое излучение

Введение. Стволовые клетки (СК) представляют собой недифференцированные клетки, одной из физиологических особенностей которых является способность к

самообновлению и пролиферации. СК могут дифференцироваться во многие клеточные линии, что делает их использование в клеточной терапии более привлекательным вот уже несколько десятилетий. По происхождению различают эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и соматические (ССК). ЭСК могут неограниченно поддерживаться в культуре и способны к дифференцировке во все клетки взрослого организма, однако в России по этически-правовым нормам их применение в терапии недопустимо. ССК обладают ограниченными возможностями к дифференцировке, но при этом значительным пролиферативным потенциалом [1, 2]. Важным для терапевтического применения этих клеток является их пластичность. Согласно исследованиям, одним из ключевых источников получения ССК является красный костный мозг (ККМ) [3]. Мезенхимальные стволовые клетки красного костного мозга (МСК ККМ) являются наиболее изученным и активно используемым в экспериментальной и клинической практике материалом для восстановления поврежденных тканей. Высокой пролиферативной активностью обладают также СК из стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СКжт) [4, 5]. Помимо этого, относительная доступность и легкость извлечения СКжт из организма относят указанные СК к наиболее эффективному из альтернативных регенеративному биоматериалу. Поскольку к настоящему времени уже известно, что, в частности, эпидидимальная жировая ткань лабораторных мышей является чувствительной к наносекундным микроволновым импульсам (ИПМИ) [6], можно предположить, что ИПМИ способно оказывать влияние на висцеральные СКжт, и, в частности, стимулировать их пролиферативную активность, как это было установлено в экспериментах на МСК ККМ [7].

Цель. Провести сравнительную оценку пролиферативной активности стволовых клеток лабораторных крыс Wistar после воздействия *in vitro* наносекундными микроволновыми импульсами.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 9 культурах клеток, выделенных из бедренной кости лабораторных крыс Wistar общепринятым стандартным методом, а также 9 культурах клеток, выделенных из висцеральной жировой ткани крыс-самок этой же линии. Все процедуры с животными выполнялись в соответствии с международными правилами. СКжт выделялись из висцерального жира в несколько этапов: забрюшинная висцеральная жировая ткань отмывалась от эритроцитов, обрабатывалась 0,05-0,1% раствором коллагеназы, центрифугировалась и аспирировалась. Все выделенные клетки инкубировались и культивировались стандартными методами. В каждой культуре до начала эксперимента содержалось от $23,8 \times 10^5$ до $90,0 \times 10^5$ клеток. Полученные стволовые клетки с жизнеспособностью $92 \pm 2\%$ разделялись на 6 групп (по 3 флакона с клеточными культурами в каждой): контроль 1 – культуры костномозговых клеток, которые не подвергались никаким воздействиям и располагались в CO_2 инкубаторе; контроль 2 – культуры клеток жировой ткани, которые не подвергались никаким воздействиям и располагались в CO_2 инкубаторе; опытные группы (4 группы) – культуры клеток, которые подвергались однократному воздействию 50 импульсов наносекундного ИПМИ с пиковой плотностью потока мощности 140 Вт/см^2 и частотами повторения импульсов 8 и 13 Гц. В качестве источника наносекундного ИПМИ использовался импульсный лабораторный генератор на основе магнетрона МИ-459. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). При принятии гипотез о различии уровень статистической значимости составил менее 5% ($p < 0.05$).

Результаты. Проведенное исследование продемонстрировало разнонаправленное изменение скорости пролиферации стволовых клеток костномозгового происхождения после воздействия на них 50 микроволновыми импульсами с пППМ 140 Вт/см^2 (табл. 1).

Таблица 1 – Проллиферативная активность мезенхимальных стволовых клеток костномозгового и адипогенного происхождения, выделенных из организма крыс до и после воздействия наносекундным ИПМИ с частотами 8 и 13 Гц

Группа	Количество клеток, Ме (Q ₀ ;Q ₄)		
	<i>Стволовые клетки красного костного мозга</i>		
	До облучения	Через 24 часа	Через 72 часа
Контроль 1	23.8×10 ⁵ (20.0×10 ⁵ ; 27.5×10 ⁵)	28.8×10 ⁵ (25.0×10 ⁵ ; 32.5×10 ⁵)	33.8×10 ⁵ (30.0×10 ⁵ ; 37.5×10 ⁵)
8 Гц 50 имп.	90,0×10 ⁵ * (80,0×10 ⁵ ; 102,5×10 ⁵)	82,5×10 ⁵ * (75,0×10 ⁵ ; 92,5×10 ⁵)	30,0×10 ⁵ ** (25,0×10 ⁵ ; 35,0×10 ⁵)
13 Гц 50 имп.	33.8×10 ⁵ (32.5×10 ⁵ ; 35.0×10 ⁵)	46.3×10 ⁵ *,** (45.0×10 ⁵ ; 47.5×10 ⁵)	51.3×10 ⁵ *,** (50.0×10 ⁵ ; 52.5×10 ⁵)
	<i>Стволовые клетки жировой ткани</i>		
	До облучения	Через 24 часа	Через 72 часа
	До облучения	Через 24 часа	Через 72 часа
Контроль 2	46.3×10 ⁵ (42.5×10 ⁵ ; 50.0×10 ⁵)	55.0×10 ⁵ ** (52.5×10 ⁵ ; 57.5×10 ⁵)	53.0×10 ⁵ ** (51.0×10 ⁵ ; 55.0×10 ⁵)
8 Гц 50 имп.	37,5×10 ⁵ (35,0×10 ⁵ ; 40,0×10 ⁵)	43,8×10 ⁵ ** (42,5×10 ⁵ ; 45,0×10 ⁵)	47,5×10 ⁵ ** (47,5×10 ⁵ ; 47,5×10 ⁵)
13 Гц 50 имп.	52.5×10 ⁵ (47.5×10 ⁵ ; 57.5×10 ⁵)	57.5×10 ⁵ (52.5×10 ⁵ ; 62.5×10 ⁵)	66.3×10 ⁵ *,** (65.0×10 ⁵ ; 67.5×10 ⁵)

Примечания: * – уровень статистической значимости по отношению к контролю в соответствующий день измерения; ** – уровень статистической значимости внутри соответствующей группы.

Было показано, что в контрольной группе 1 за счет естественного деления количество клеток увеличивалось на 21% через 24 часа после начала эксперимента и на 42% через 72 часа. Облучение клеток наносекундным ИПМИ индуцировало изменение естественной скорости их пролиферации. После воздействия на клеточную культуру 50 импульсами ИПМИ с частотой повторения импульсов 8 Гц пролиферация, измеренная через сутки, снизилась на 8%, а через трое суток после облучения уже на 67%. Иной тип реагирования, а именно стимуляция скорости пролиферации на 37% через 24 часа и на 52% через 72 часа, наблюдался после воздействия 50 импульсами ИПМИ с частотой повторения 13 Гц. При этом внутри облученной группы количество клеток статистически значимо увеличивалось как через 24 часа, так и через 72 часа после начала эксперимента. В контрольной группе 2 в динамике наблюдалось увеличение количества клеток относительного исходного значения за счёт естественной пролиферации: на 18.9% через сутки после начала эксперимента и на 14.6% через трое суток. Уменьшение количества клеток через трое суток может быть обусловлено двумя причинами: либо их дифференцировкой в фибробластоподобные клетки, либо запуском апоптоза. Воздействие 50 импульсами ИПМИ с частотой 8 Гц на естественную скорость пролиферации СКЖт оказывало противоположный эффект в сравнении с таковым у МСК ККМ. У облученных клеточных культур наблюдалось отсутствие эффекта реагирования на ИПМИ (8 Гц) относительно контроля через 24 часа с последующей стимуляцией скорости пролиферации клеток на 27% через 72 часа. Такое же воздействие на СКЖт оказывало и ИПМИ с частотой повторения 13 Гц: отсутствие эффекта влияния через сутки и увеличение количества клеток на 26.2% через трое суток после облучения.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволили установить, что наносекундное импульсно-периодическое микроволновое излучение способно оказывать модулирующее влияние на пролиферативную активность стволовых клеток. Эффекты воздействия наносекундными микроволновыми импульсами – подавление пролиферации и роста клеточной культуры и их стимуляция – на прямую зависят не только от параметров физического фактора, но и от источника получения стволовых клеток. Таким образом, полученные результаты предполагают возможность эффективного управления скоростью клеточного роста для обеспечения необходимого в практических целях масштабирования стволовых клеток *in vitro*.

Список литературы

1. Иргашева Д.З., Халимова Ф.Т. Возможности и механизмы действия стволовых клеток для использования в медицинской практике (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина*. 2023;4(63):26–57. EDN AQCYYV

2. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н. Стволовые клетки и их физиологические эффекты. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;4(68):172–180. EDN ZBDYZF
3. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C.A., Gurtner G.C. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev*. 2019;99(1):665–706. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017
4. Farabi B., Roster K., Hirani R., Tepper K., Atak M.F., Safai B. The Efficacy of Stem Cells in Wound Healing: A Systematic Review. *Int J of Mol Sci*. 2024;25(5):3006. DOI: 10.3390/ijms25053006
5. Bacakova L., Zarubova J., Travnickova M., Musilkova J., Pajorova J., Slepicka P., et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnol Adv*. 2018;36(4):1111–1126. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.011
6. Керя А.В., Большаков М.А., Жаркова Л.П., Иванов В.В., Князева И.Р., Кутенков О.П. и др. Эффект воздействия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения на эпидидимальную жировую ткань мышей. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014;54(6):606–612. DOI: 10.7868/S0869803114060071
7. Гостюхина А.А., Большаков М.А., Самойлова А.В., Дорошенко О.С., Светлик М.В., Кутенков О.П. и др. Стимуляция пролиферации мезенхимальных стволовых клеток из бедренной кости крыс Wistar наносекундным микроволновым излучением: зависимость от количества импульсов. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2023;63(1):80–86. DOI: 10.31857/S0869803123010083

АКТИВНОСТЬ ЗЕРКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ И ВЫПОЛНЕНИИ КОРРЕКТНЫХ И ОШИБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ

М.В. Мошкина*, В.Е. Вавилина, М.В. Светлик, Ю.В. Бушов

Национальный исследовательский Томский государственный университет

e-mail: moshkinamv989@gmail.com

Ключевые слова: зеркальные нейроны, детектор ошибок, электроэнцефалография

Введение. Согласно современным представлениям, важную роль в процессах обучения и социальной адаптации человека играют система зеркальных нейронов (СЗН) и «мозговой «детектор ошибок» [1]. Вместе с тем, в настоящее время отсутствует ясность в вопросе о том, как именно система зеркальных нейронов участвует в детекции ошибок.

Цель. Изучение активности зеркальных нейронов у мужчин и женщин при наблюдении и выполнении корректных и ошибочных действий, связанных с узнаванием длительности коротких интервалов времени.

Материалы и методы. В исследованиях приняли участие добровольцы – условно здоровые юноши (15 человек) и девушки (15 человек) в возрасте от 18 до 23 лет, учащиеся томских вузов. Все испытуемые дали информированное согласие на участие в данном исследовании, которое было одобрено комиссией по биоэтике Биологического института Томского государственного университета. В первой серии испытуемому предлагается задача на узнавание эталона: зрительного стимула определенной длительности (светлый квадрат со стороной 3,5 см, появляющийся в центре экрана монитора). Для запоминания эталона его не менее 10 раз предъявляют испытуемому на экране монитора. Затем эталон предъявляют совместно с девиантными стимулами, длительность которых больше и меньше эталона. В качестве эталона выбираются стимулы длительностью от 200 до 400 мс. Стимулы каждой длительности предъявляются многократно (не менее 50 раз) и в случайном порядке. Межстимульный интервал составляет 5–7 с. Девиантные стимулы отличаются от эталона в большую и меньшую стороны не менее, чем на 100 мс. Предварительные эксперименты показали, что при такой разнице между эталоном и девиантными стимулами

испытуемый достаточно хорошо различает эталон (в 70-90% случаев). В соответствии с инструкцией испытуемый нажимает на клавишу «Пробел» средним и указательным пальцами ведущей руки при предъявлении эталона и пропускает сигналы другой длительности. Во второй серии испытуемый наблюдает за действиями оператора, связанными с узнаванием эталона, обращая внимание на его ошибки. Наблюдение за оператором осуществляется с помощью видеоролика, который транслируется на экране монитора. Перед выполнением деятельности и в процессе ее выполнения регистрировали ЭЭГ с помощью 24-канального электроэнцефалографа «Энцефалан-131-03» в лобных (F3, F4, Fz, F7, F8), центральных (C3, C4, Cz), височных (T3, T4, T5, T6), теменных (P3, P4, Pz) и затылочных (O1, O2) отведениях по системе «10-20 %». В качестве референтных электродов выступали отведения A1 и A2, расположенные справа и слева на сосцевидных отростках височной кости. Для снижения уровня сетевой помехи также устанавливался заземляющий электрод. При обработке ЭЭГ-данных подсчитывались оценки спектральной мощности на коротких (2 с), лишенных артефактов, отрезках записи ЭЭГ за 2 с до стимула (этап «Фон») и сразу после стимула, который сопровождается корректным действием (этап «КД» - нажатие на клавишу в ответ на предъявление эталона) или ошибочных действий (этап «ОД1» - пропуск сигнала, этап «ОД2» - нажатие на клавишу в ответ на предъявление девиантного стимула). В качестве маркера активации зеркальных нейронов использовали депрессию мю-ритма в частотном диапазоне 8-14 Гц. Для обработки ЭЭГ-данных использовался метод электромагнитной томографии низкого разрешения (LORETA): программное обеспечение «LORETA-KEY». Программа находится в свободном доступе на официальном сайте: <https://www.uzh.ch/keyinst/NewLORETA/Software/Software.htm>. Для анализа были выбраны зоны Бродмана, в которых по имеющимся данным локализуются «двигательные» зеркальные нейроны (4, 6, 38, 40, 44, 45), а также зоны передней поясной коры, в которых расположены «эмоциональные» зеркальные нейроны и нейроны, связанные с «детектором ошибок» (24, 32, 33) [2-4]. С целью стабилизации дисперсии и «нормализации» исследуемых показателей использовали преобразование Фишера. При оценке статистической значимости различий использовали многомерный статистический анализ и t-критерий Стьюдента, который реализован в программе LORETA. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Проведенные исследования показали, что при успешном распознавании целевого стимула и корректном нажатии на клавишу у мужчин отмечается депрессия мю-ритма в 4, 40 и 44 полях Бродмана (ПБ), а у женщин – в 6 и 38 ПБ, что указывает на активацию «двигательных» зеркальных нейронов. Наряду с этим, у мужчин отмечается депрессия мю-ритма в 24 и 32 ПБ, а у женщин – в 24 ПБ. Поскольку испытуемые в этом случае не совершают ошибочного действия, то это, может быть, связано с активацией «эмоциональных» зеркальных нейронов, расположенных в передней поясной коре. В то же время оказалось, что при ошибочном нажатии испытуемого на клавишу компьютера в ответ на предъявление девиантного стимула у мужчин активируются 24, 32 и 40 ПБ, а у женщин – 24, 38 и 40 ПБ, где расположены «двигательные» зеркальные нейроны и нейроны, передней поясной коры, где расположены «эмоциональные» зеркальные нейроны и нейроны, связанные с детекцией ошибок (рис. 1).

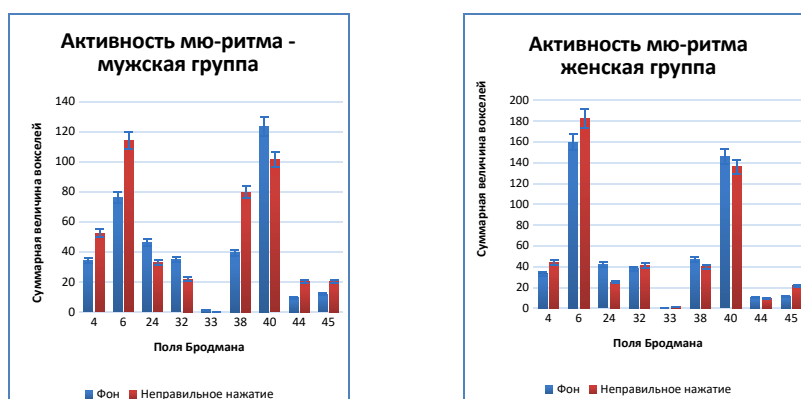


Рисунок 1. Активность мозговых структур на частоте мю-ритма у мужчин и женщин при совершении некорректного действия

Установлено, что при наблюдении за корректным действием оператора в ответ на предъявление целевого стимула у мужчин депрессия мю-ритма отмечается в зонах: 4, 6, 40, 44 ПБ, что говорит об активации «двигательных» зеркальных нейронов. Одновременно наблюдается выраженная депрессия в зонах 24, 32 ПБ. Это может говорить об активации «эмоциональных» зеркальных нейронов, расположенных в передней поясной коре, так как оператор в этом случае не ошибается. У женщин депрессия мю-ритма отмечается только в тех зонах коры, где расположены «двигательные» зеркальные нейроны. При наблюдении за ошибочным действием оператора у мужчин отмечается депрессия мю-ритма в 4, 32, и 44 ПБ, а у женщин – в 32, 44 и 45 ПБ, что свидетельствует об активации «двигательных» и «эмоциональных» зеркальных нейронов и, возможно, «детектора ошибок» (Рисунок 2). Сравнение электрической активности мозга на частоте мю-ритма у мужчин и женщин позволило обнаружить существенные различия в активации исследуемых зон коры при наблюдении за оператором и выполнении корректных и ошибочных действий. Вероятно, обнаруженные различия, главным образом, связаны с особенностями латеральной организации мозга у мужчин и женщин, от которых зависит успешность выполнения различных видов когнитивной деятельности [5].

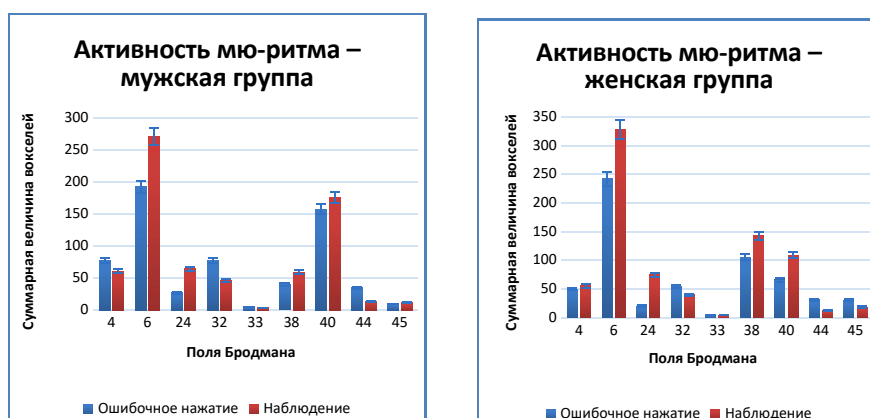


Рисунок 2. Активность мозговых структур на частоте мю-ритма у мужчин и женщин при наблюдении за ошибочным действием оператора

Заключение. Таким образом, активность зеркальных нейронов при наблюдении и выполнении корректных и ошибочных действий существенно отличается и зависит от гендерных различий.

Список литературы

1. Мошкина М. В., Вавилина В. Е., Бушов Ю. В. Зеркальные нейроны и мозговой «детектор ошибок» в распознавании корректных и ошибочных действий. Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. *Биология. Химия*. 2025; 11 (2): 145-161.
2. Bechtereva N. P., Gretchin V. B. Physiological foundations of mental activity. *Intational Review of Neurobiology*. 1968; 11: 329.
3. Косоногов В. Зеркальные нейроны: краткий научный обзор / В. Косоногов. Ростов-на-Дону, 2009. 24 с.
4. Farina E., Borgnis T., Pozzo F. Mirror neurons and their relationship with neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroscience Research*. 2020; 98(6): 1070.
5. Вольф Н. В. Половые различия функциональной организации процессов полушарной обработки речевой информации / Н. В. Вольф. Ростов-на-Дону: ООО «ЦВВР», 2000: 240 с.

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ОЦЕНКИ НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ ПО ДАННЫМ ПЭМГ

С.Л. Мыльникова^{1*}, Н. П. Коренко¹, В.А. Пичугов¹
С.В. Ковальчук¹, О. В. Кубряк²

¹Национальный исследовательский университет ИТМО (НИУ ИТМО), г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет «МЭИ», г. Москва, Россия
e-mail: Sofia.mylnikova@mail.ru

Ключевые слова: поверхностная электромиография (пЭМГ), нейромышечная активность, постуральный контроль, искусственный сенсорный компонент.

Введение. Современные исследования физиологии движения сосредоточены на регуляции мышечной активности и постуральной устойчивости, особенно на адаптации моторной системы к изменяющимся сенсорным условиям. В работе показано, что искусственный сенсорный компонент обратной связи существенно влияет на модуляцию двигательной активности и координацию позы. На основе этих данных разработано ПО на языке Python для автоматизированной обработки и анализа пЭМГ-сигналов, позволяющее количественно оценивать вклад центральных и периферических механизмов в постуральный контроль [1].

Цель. Целью исследования является определение набора оптимальных методов предобработки и анализа сигналов пЭМГ для разработки ПО, предназначенного для обработки и интерпретации параметров нейромышечной активности.

Материалы и методы. В работе использовались анонимизированные данные, собранные в НЦН с 32 условно здоровых добровольцев. Запись сигналов пЭМГ осуществлялась с латеральной головки икроножной и передней большеберцовой мышц обеих ног с использованием системы «Колибри» и сетевого фильтра. Длительность регистрации составляла 30 с при частоте дискретизации 1000 Гц. Эксперименты проводились 3 дня при различных коэффициентах чувствительности отображения общего центра давления на опору, который выступал в качестве искусственного сенсорного компонента обратной связи [2]. Для фильтрации данных применялись распространённые методы, такие как полосовой фильтр Баттерворта [3], фильтр нижних частот, вейвлеты Хаара и Добеши различных порядков [4]. Для статистического анализа применялись критерий Вилкоксона и критерий Фридмана. Факторный анализ использовался для определения числа значимых факторов, влияющих на структуру пЭМГ-сигнала.

Результаты. Были отобраны полосовой фильтр Баттерворта (11–500 Гц) и вейвлет-преобразование Добеши порядка 6. Применение непараметрических критериев выявило наличие статистически значимых различий в активности мышц ног между днями

эксперимента, что отражает динамику поведенческих изменений и процессы адаптации добровольцев. Согласно методу Кайзера и параллельному анализу Хорна выделяются 1–2 значимых фактора, тогда как для объяснения 80 % общей дисперсии требуется учёт 3–4 факторов [5].

Заключение. Предварительный анализ показал, что искусственный сенсорный компонент оказывает выраженное влияние на модуляцию моторной активности и перестройку координационных механизмов поддержания позы. Полученные данные легли в основу разработанного ПО на языке Python, предназначенного для автоматизированной обработки и анализа сигналов пЭМГ, включая расчёт параметров, их сравнительную оценку и визуализацию.

Авторы выражают благодарность чл.-корр. РАН, профессору, д.м.н. Н.А. Супоневой, директору института нейрореабилитации НЦН и её сотрудникам за помощь в подготовке данных для анализа.

Список литературы

1. Stehle S.A., Aubonnet R., Hassan M., Recenti M., Jacob D, Petersen H, Gargiulo P. Predicting postural control adaptation measuring EEG, EMG, and center of pressure changes: BioVRSea paradigm. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:1038976. DOI:10.3389/fnhum.2022.1038976.
2. Кубряк О.В., Ковальчук С.В. Искусственный сенсорный компонент в системе человек–машина с комбинированной обратной связью. *Проблемы управления.* 2024;(6):27–37.
3. Кузнецов И.В., Халиман В.В., Фалеева Е.В., Пономарчук Ю.В. Анализ алгоритмов шумоподавления и классификации при распознавании движений на базе поверхностной электромиографии. *Труды НГТУ им. Р.Е. Алексеева.* 2023;3(142):30–42.
4. Kabanov A.A., Nikonova G.V. Gesture recognition system based on electromyography signals. *J Phys Conf Ser.* 2021;1791(1):012100. DOI:10.1088/1742-6596/1791/1/012100.
5. Merkle L.A., Layne C.S., Bloomberg J.J., Zhang J.J. Using factor analysis to identify neuromuscular synergies during treadmill walking. *J. Neurosci Methods.* 1998;82(2):207–214. DOI:10.1016/S0165-0270(98)00054-5.

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И М Р-ТРАКТОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

О.А. Олейник^{*1}, Ю.Г. Самойлова², М.В. Матвеева¹, Д.В. Подчиненова¹, М.А. Коваренко³,
П.С. Горохова¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

²Институт медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного
университета, г. Новосибирск, Россия

³ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава
России, г. Новосибирск, Россия
e-mail: oleynik.oa@ssmu.ru

Ключевые слова: ожирение, подростки, когнитивные функции, трактография головного мозга.

Введение. Ожирение как «глобальный кризис общественного здравоохранения» берет начало в детском возрасте и влечет за собой краткосрочные и долгосрочные неблагоприятные последствия, связанные с более высокой распространенностью кардио-метаболических рисков, включая атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

(АССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД2), гиперлипидемию и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [1] Нейровизуализационные методы дают возможность исследовать процессы реорганизации головного мозга [2, 3, 4] и сопоставлять нарушения пищевого поведения и когнитивных функций с состоянием трактов головного мозга, позволяя улучшить патогенетическое понимание механизмов развития ожирения и инициировать разработку новых путей профилактического и терапевтического воздействия.

Цель. Изучить особенности когнитивных функций у подростков с ожирением в сопоставлении с показателями гормонов инкретинового ряда, мобильного (липопротеидного и свободножирнокислотного) пула жирных кислот и нейровизуализационными параметрами магнитно-резонансной трактографии головного мозга.

Материалы и методы. Обследовано 34 мальчика в возрасте 13,5 [12; 16,4] лет и 30 девочек в возрасте 14 [12,7; 16] лет с SDS ИМТ от 2,5 до 3,0, контрольную группу составили 28 мальчиков и 26 девочек, сопоставимых по возрасту без отклонений веса. Скрининг когнитивных расстройств проводили с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA тест), для определения уровня интеллектуального развития испытуемых применяли прогрессивные матрицы Равена, для изучения различных видов слухоречевой памяти были использованы две версии RAVLT-Ru (Rey Auditory Verbal Learning Test – русская версия). Пищевое поведение детей оценивалось по самоотчетам подростков с использованием голландского опросника пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) для выявления ограничительного, эмоциогенного и экстернального типов пищевого поведения. Определение инкретинов (GLP-1 и GLP-2) осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием лабораторных наборов ELISA Kit на анализаторе иммуноферментных реакций "Униплан" (Россия). Анализ мобильного пула (липопротеидного и свободножирнокислотного) жирных кислот в цельной крови проводилось на хроматомасс-спектрометре Agilent 7000B. Нейровизуализационные методы исследования: магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнялась на МР-томографе Signa Creator «Е» фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, China; магнитно-резонансную трактографию проводили на аппарате GE Sygna Creaton 1,5 Тесла с использованием метода HARDI.

Результаты. По результатам проведенного нейропсихологического тестирования у подростков с ожирением отмечалось статистически значимое снижение баллов по данным шкалы MoCA до 22 [15; 25] баллов, по сравнению с детьми без ожирения, показавших результаты 27 [27; 28] баллов ($p < 0,01$), то есть у подростков отмечались признаки когнитивных нарушений. На фоне ожирения результаты тестирования по тесту Равена – 24 [9,5; 32] балла, и коэффициент интеллекта (IQ) по тесту Векслера 82 [70,5; 88] балла так же показали статистически значимые более низкие результаты, чем в контрольной группе (32 [30; 32] и 101 [96; 103] балл) соответственно. Таким образом, дети с ожирением имели баллы ниже среднего, тогда как в группе контроля уровень соответствовал норме (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты нейропсихологического тестирования у пациентов обследованных групп, Me [Q1; Q3]

Показатель	2,5 > SDS ИМТ < 3,0 (n = 64)	-1,0 < SDS ИМТ < 1,0 (n = 54)	p
SDS ИМТ	2,8 [2,5; 2,94]	0,4 [-0,29; 0,59]	0,000
Возраст на момент исследования мальчики/девочки (лет)	13,5 [12; 16,4]/ 14 [12,7; 16]	14,2 [12,8; 17,1]/ 14 [12; 17]	0,270
Мальчики; девочки	34; 30	28; 26	0,340
Вес (кг)	83,45 [50,85; 92,93]	41,1 [32,1; 56,35]	0,000
ИМТ (кг/м ²)	32,2 [30,9; 42,93]	18,85 [17,6; 21,93]	0,000

Рост (м)	1,61 [1,49; 1,72]	1,58 [1,41; 1,63]	0,087
МоСА тест	22 [15; 25]	27 [27; 28]	0,000
Тест Равена	24 [9,5; 32]	32 [30; 32]	0,002
Коэффициент интеллекта, IQ	82 [70,5; 88]	101 [96; 103]	0,000
Тест-Рея 1 версия	73 [63; 79]	81 [81; 82]	0,000
Примечание – р – значимость различий между группами (Z-критерий Манна-Уитни), *различия значимы при $p < 0,05$; Ме – медиана; Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.			

Оценка различных видов слухоречевой памяти: кратковременной, долговременной, в условиях интерференции, в слуховой и зрительной модальности по версии 1 теста Рея в двух группах продемонстрировала значимые различия, а по второй версии варианты группы были сопоставимы. Кроме того, при проведении тестирования у детей с ожирением отмечалась флюктуация внимания и увеличение длительности выполнения тестов. При анализе типов пищевого поведения (ТПП) по данным опросника DEBQ, у обследованных достоверно чаще диагностировался экстернальный ТПП в 46,3 % случаев ($\chi^2 = 112,7$; $p < 0,0001$), эмоциогенный ТПП регистрировался у 27,1 % ($\chi^2 = 38,11$; $p < 0,0001$), ограничительное пищевое поведение отмечалось у 14,6 % пациентов. Корреляционный анализ показал, что у детей с ожирением результаты тестов МоСа были ассоциированы с уровнем GLP-1 и GLP-2 ($r = 0,357$; $p = 0,035$ и $r = 0,369$; $p = 0,029$) и IQ ($r = 0,434$; $p = 0,009$ и $r = 0,339$; $p = 0,047$) соответственно. Статистически значимые корреляционные связи средней силы в группе детей с ожирением были обнаружены положительные между уровнем полиненасыщенных жирных кислот суммарно, уровнями ω -3 и ω -6 изолированно, ω -3 индексом и показателями IQ, а отрицательные взаимосвязи были показаны между результатами всех нейропсихологических тестов и суммарным показателем мононенасыщенных жирных кислот. У девочек с ожирением при оценке белого вещества по данным МР-трактографии отмечалось снижение фракционной анизотропии (показателя, характеризующего объем и протяженность нервных волокон) в области крючковидного пучка слева до 968,0 [486,0; 1060,0] с/мм², а также в области валика мозолистого тела, составляющего задний комиссуральный тракт до 966,0 [474,0; 1062,0] с/мм² по сравнению с девочками без ожирения (1046,0 [878,0; 1618,0] с/мм²), ($p < 0,05$) и 1062,0 [1026,0; 1131,0] с/мм², ($p = 0,05$) соответственно). У мальчиков с ожирением отмечалось статистически значимое увеличение фракционной анизотропии в области нижнего продольного пучка слева до 1062,0 [963,0; 1062,0] с/мм², при сопоставлении с показателем контрольной группы (474,0 [472,0; 972,0] с/мм²), ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа снижение фракционной анизотропии в обнаруженных областях сопровождалось ухудшением выполнения теста Равена и МоСа ($r = -0,452$, $p = 0,006$), ($r = -0,399$, $p = 0,018$).

Заключение. Установлены клинко-диагностические паттерны сочетания увеличения SDS ИМТ, площади висцерального жира у подростков с признаками когнитивных нарушений, проявляющихся снижением вербальной и зрительной памяти, коэффициента интеллекта и нарушениями пищевого поведения (у 46,7% - по экстернальному типу, у 27,1 % - по эмоциогенному и 14,6 % - по ограничительному типу) типам. Показатели IQ статистически значимо положительно коррелировали в группе с ожирением с уровнем полиненасыщенных жирных кислот суммарно, уровнями ω -3 и ω -6 изолированно, ω -3 индексом, а отрицательные взаимосвязи показаны между результатами всех нейропсихологических тестов и суммарным показателем мононенасыщенных жирных кислот. Кроме того, результаты тестов МоСа были взаимосвязаны с уровнем GLP-1 и GLP-2. Обнаруженные у подростков с ожирением снижение памяти, флюктуация внимания и увеличение длительности выполнения когнитивных тестов сочетаются с изменениями объема и протяженности нервных волокон в области заднего комиссурального тракта и крючковидного пучка слева у девочек и повышением объема и протяженности нервных волокон в области нижнего продольного пучка слева у мальчиков.

Список литературы

1. Ожирение у детей : клинические рекомендации : утв. в 2024 г. // Российская ассоциация эндокринологов : [сайт]. – URL: <https://rae-org.ru/library/recommendations> (дата обращения: 23.01.2025)
2. Familial obesity risk and current excess weight influence brain structure in adolescents / G. Thapaliya, L. Chen, E. Jansen [et al.]. – DOI 10.1002/oby.23042 // *Obesity (Silver Spring.)*. – 2021. – Vol. 29, N 1. – P. 184–193.
3. Physical fitness and white matter microstructure in children with overweight or obesity: the ActiveBrains project / M. Rodriguez-Ayllon, I. Esteban-Cornejo, J. Verdejo-Román, [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-67996-2 // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 12469.
4. Analysis of white matter tract integrity using diffusion kurtosis imaging reveals the correlation of white matter microstructural abnormalities with cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus / J. Gao, P. Pan, J. Li [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2024.1327339 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1327339.

ОБЛЕГЧЕННЫЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ОРТЕЗ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

М.П. Осокина, А.Г. Мартусевич, В.И. Стасевский

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

email: osokina.mp@ssmu.ru

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, трофические изменения, 3D моделирование.

Введение. Сахарный диабет является одной из ключевых глобальных проблем современного здравоохранения. Тенденция к неуклонному росту заболеваемости обуславливает возрастание значимости своевременного лечения и профилактики осложнений, таких как синдром диабетической стопы, который представляет собой критическую медицинскую и социальную задачу ввиду риска ранней инвалидизации пациентов и высокой летальности, связанной с сосудистыми катастрофами. Не вызывает сомнений, что эффективная терапия трофических изменений требует интегрированного и мультидисциплинарного подхода. Одним из фундаментальных аспектов является пролонгированная разгрузка пораженной нижней конечности, которая традиционно осуществлялась посредством применения зарубежных одноразовых ортопедических изделий, на сегодняшний день недоступных для отечественных пациентов.

Цель. Создание и апробация инновационного отечественного аналога, обеспечивающего равномерную адекватную разгрузку пораженной нижней конечности, превосходящего зарубежные прототипы по функциональным характеристикам и способу изготовления.

Материал и методы. Для обеспечения стабильной и пропорциональной разгрузки патологически пораженной нижней конечности пациента разработка устройства осуществлялась с учетом индивидуальных анатомических параметров пациента. В первую очередь проводилось высокоточное 3D-сканирование нижней конечности — начиная от дистальных фаланг пальцев стопы и заканчивая зоной прикрепления связки надколенника к большеберцовой кости — с использованием сканера Revopoint Miraco Pro. Полученные цифровые данные подвергались последующей обработке в специализированном графическом редакторе RevoSkan5, где осуществлялось совмещение 3D-модели ортеза с индивидуальной анатомической моделью конечности. Конструкция ортеза реплицирует объем голени, при этом область стопы значительно увеличена для предупреждения возникновения пролежней в местах контакта с внутренней поверхностью аппарата. Ортез

состоит из двух взаимодополняющих половин, латеральной и медиальной, фиксируемых с нахлестом и оснащенных регулируемыми крепежными элементами, расположенными по периметру изделия. Данная система обеспечивает возможность тонкой настройки компрессионного воздействия на голень, способствуя профилактике сосудистых осложнений. Изделие изготавливается методом 3D-печати на отечественном принтере из биоцидного пластика с антисептическими свойствами и возможностью стерилизации (Biocide REC 1.75мм). Механизм разгрузки реализован посредством перераспределения опоры с подошвенной поверхности стопы на всю окружность голени, что обеспечивает равномерное снижение нагрузки на трофически измененные участки независимо от локализации язв на стопе. Апробация разработанного метода проводилась с письменного разрешения пациента. Мужчина 1967 года рождения с диагнозом: Инсулинозависимый сахарный диабет. Синдром диабетической стопы: нейро-ишемическая форма. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Состояние после баллонной ангиопластики и стентирования ЗББА и ампутации левой нижней конечности по Шопару. По вышеуказанной технологии изготовлен персонализированный ортез. После местной обработки культи левой нижней конечности растворами антисептиков проводилось стерильное бинтование. На дно подошвенной части и на стенки в области голени облегченного персонализированного ортеза укладывались прокладки, изготовленные из медицинского силикона плотностью 5 Шор, затем половины ортеза закреплялись на нижнюю конечность и фиксировались с помощью поверхностных липучек через петли с наружной стороны. Комплексное лечение синдрома диабетической стопы проводилось в совокупности с коррекцией сахароснижающей терапии согласно рекомендациям эндокринолога. Для оценки эффективности применяемого лечения изучались: динамика глубины раны, уровень обсемененности трофических изменений, термометрия с помощью высокоточного лазерного пирометра, объем разрастания грануляционной ткани, динамическая оценка площади трофического поражения, измеряемая с помощью сканера с дальнейшим созданием статистического графика, ультразвуковое дуплексное сканирование вен и артерий нижних конечностей.

Результаты. Создан индивидуальный разгрузочный аппарат, обладающий широкими функциональными характеристиками, который благодаря рациональной конструкции сможет предоставить адекватный способ разгрузки пораженной нижней конечности пациентов, страдающих синдромом диабетической стопы. Определен спектр методов оценки эффективности, оценены промежуточные результаты лечения.

Заключение. Использование персонализированного ортеза рассматривается как более перспективное и надежное направление в комплексной терапии синдрома диабетической стопы, поскольку представляет собой многопрофильное изделие, изготовленное из легкого, но прочного материала с выраженными биоцидными свойствами. Такой ортез обладает повышенной универсальностью, что расширяет его возможности применения при различных локализациях язв в области стопы, а также демонстрирует высокую эффективность при наличии отеков нижних конечностей.

Список литературы.

1. Apelqvist J., Bakker K., Van Houtum W. H., Schaper N. C. Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2008. 27(Suppl 1), 225-231.
2. Armstrong D. G., Boulton, A. J., & Bus, S. A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *The New England Journal of Medicine*. 2017. 376(24), 2367-2375.
3. Российское диабетологическое общество. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической стопы. 2019. М.: ГЭОТАР-Медицина.
4. Game F., Hinchliffe R., & Apelqvist J. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2016. 32(1): 129-140.

5. Prompers L., Huijberts M., Apelqvist J., Jude E., Piaggese A., Bakker K., & Schaper N. C. Delivery of care to diabetic foot ulcer patients in daily practice: results of the Eurodiale study. *International Wound Journal*. 2008. 5(3): 244-251.
6. Yazdanpanah L., Nasiri M., & Adarvishi, S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World Journal of Diabetes*. 2015. 6(1): 37-53.
7. Российское национальное руководство по диабету. Диабетическая стопа: современные подходы к диагностике и лечению. 2021. М.: Практическая медицина.

**ВЛИЯНИЕ РОСТА НА МОРФОЛОГИЮ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ:
СГЛАЖЕННАЯ КАТАКРОТА, ХАРАКТЕРНАЯ ДЛЯ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА**
Д.В. Пашковская *, Д. Загулова, Э.В. Мартюшева, Н.В. Позднякова, Ю.В. Колобовникова
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия
email:pashkovskaya.dv@ssmu.ru

Ключевые слова: пульсовая волна, анакрота, катакрота, старение сосудов.

Введение. Анализ пульсовой волны (ПВ) – доступный и неинвазивный метод, предоставляющий ценную информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы. Традиционно считается, что при старении катакрота пульсовой волны становится более сглаженной [1, 2] (рис. 1). Однако, некоторые авторы находили у молодых людей ПВ, свойственную более старшему возрасту [3]. В таких случаях большинство исследователей говорит о раннем сосудистом старении [4]. Также известно, что деформировать ПВ могут не только структурные изменения при старении. Например, на форму ПВ влияет рост, который определяет длину артериального дерева. Поэтому при низком росте отражённые волны имеют более высокую скорость, что может приводить к сглаживанию катакроты [5]. Связь между ростом и риском сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, была описана уже в 1951 году Гертлером [5]. Однако этот факт практически не рассматривается при интерпретации параметров, характеризующих состояние сосудов, в частности пульсовой волны. Мы предполагаем, что «старческая» ПВ у молодых людей может быть, как функциональной особенностью, так и обусловлена анатомией сосудистого русла, а не признаком раннего сосудистого старения.

Цель: проанализировать влияние роста на формирование сглаженной катакроты пульсовой волны молодых людей.

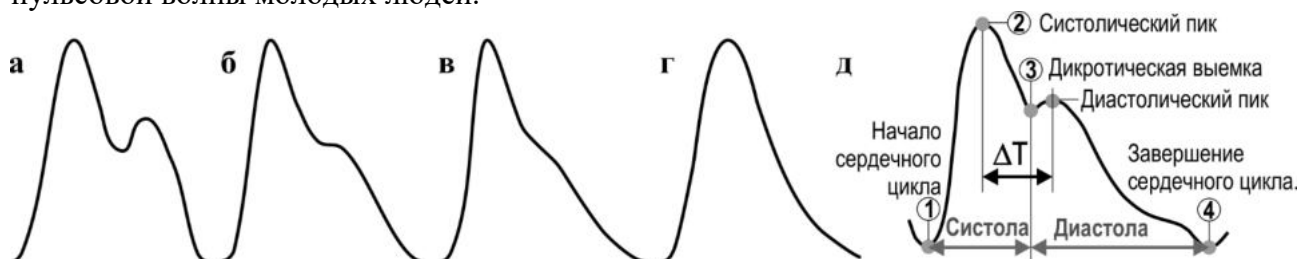


Рисунок 1. Типы морфологии ПВ, соответствующие классификации Dawber et al. (1973) и Allen et al. (2003) [1, 2]: а) отчетливая вырезка на катакроте (характерно для < 30 лет), б) на катакроте нет вырезки, есть горизонтальный участок (характерно для 30-39 лет), в) на катакроте нет вырезки, есть изменение угла (характерно для 40-49 лет), г) полностью гладкая катакрота (характерно для возраста >50-ти лет); д) реперные точки для расчета показателей ПВ и индекса жесткости

Материалы и методы. Исследование выполнено в лаборатории когнитивной нейробиологии психосоматических отношений (руководитель – д-р мед. наук, доцент Ю.В. Колобовникова) кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. В исследовании приняли участие 189 студентов, из них 55 (29,1%) мужского и 134 (70,9%) женского пола в возрасте от 18 до 23 лет (19,83±3,03 лет). Все студенты были

ознакомлены с целью и процедурой исследования и подписали добровольное информированное согласие. У студентов записывали фотоплетизмограммы в течение 5 минут в положении сидя после пятиминутного отдыха. Для регистрации и определения параметров ПВ (табл. 1, рис. 1д) использовали фотоплетизмограф и интерфейс PulseLite (Россия). Индекс жесткости (ИЖ) рассчитывали по формуле: $\text{ИЖ} = \text{Рост (м)} / \Delta T \text{ (сек)}$ (рис. 1д). Все фотоплетизмограммы (ФПГ) в зависимости от сглаженности катакроты разделяли на 2 группы. В группу I отнесли ФПГ, которые по классификации Dawber et al. (1973) соответствовали ПВ I и II класса или по Allen et al. (2003) возрасту <40 лет. В группу II отнесли ФПГ, которые по классификации Dawber et al. (1973) соответствовали ПВ III и IV класса или по Allen et al. (2003) возрасту 40 лет и старше [1, 2].

Таблица 1. Параметры ПВ и их интерпретация

Параметр ПВ	Пояснение
ДА (t2-t1), с	Длительность анакроты (восходящая часть ПВ)
ДК (t4- t2), с	Длительность катакроты (нисходящая часть ПВ)
ДПВ (t4- t1), с	Длительность пульсовой волны
ИДВ (t3- t4)/t2- t1)*100%	Индекс дикротической волны

Примечание: t – время достижения соответствующей реперной точки в сек.

Обработка данных выполнена с помощью MS Excel 2010 и Statistica 13.0. Для сравнения групп использовали U-критерий Манна-Уитни, результаты представлены в виде медианы и квартилей: Me [Q1; Q3]. Для сравнения частот использовали таблицы сопряженности 2x2 с использованием χ^2 с поправкой Йейтса и относительные риски (ОР) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Порог статистической значимости α приняли = 0,05.

Результаты. У 44,05% (74) студентов, несмотря на молодой возраст (19,83±3,03 лет), ПВ соответствовали III и IV классам, характерным для возраста > 40 лет, только у 55,95% (94) морфология ПВ соответствовала I и II классу по Dawber et al. (1973) (рис. 1) [1, 2].

Анализ таблиц сопряженности показал, что при росте <166 см вероятность сглаженной катакроты была выше в 1,81 раза, чем при росте ≥166 (χ^2 с поправкой Йейтса (df=1)=9,77; p=0,0018; ОР=1,81, 95% ДИ [1,27;2,58]). Исследование отличий параметров ПВ в зависимости от формы катакроты и роста выявило следующее (табл. 2): 1) отличия величин параметров ПВ наблюдались только для длительности анакроты и индекса дикротической волны (ИДВ) (табл. 2), тогда как, исходя из публикуемых данных, более ожидаемой была связь сглаженной катакроты с индексом жесткости (ИЖ); 2) при сглаженной катакроте анакрота имела более высокие абсолютные (длительность анакроты – ДА) и относительные (ИДВ) значения, 3) эти отличия наблюдались только при более высоком росте. Более того, в группе с ростом ≥166 см вероятность сглаженной катакроты была выше в 2,71 раза при более длительной анакроте, чем при более короткой (χ^2 с поправкой Йейтса (df=1)=10,38; p=0,0013; 95% ДИ [1,55-4,74]).

Таблица 2. Показатели пульсовой волны в группе I (гр. I) и в группе II (гр. II) в объединенной группе и в зависимости от роста. ДА – длительность анакроты, ДК – длительность катакроты, ИДВ – индекс дикротической волны, ИЖ – индекс жесткости

	Все			Рост <166			Рост ≥166		
	гр. I, n=67	гр. II, n=90	p	гр. I, n=31	гр. II, n=23	p	гр. I, n=30	гр. II, n=61	p
ДА (с)	0,16 [0,15; 0,20]	0,15 [0,15; 0,16]	0,005	0,16 [0,15; 0,20]	0,15 [0,14; 0,16]	0,20	0,17 [0,15; 0,19]	0,16 [0,15; 0,16]	0,007
ДК (с)	0,67 [0,59; 0,74]	0,67 [0,58; 0,76]	0,942	0,66 [0,51; 0,73]	0,59 [0,55; 0,72]	0,81	0,68 [0,64; 0,74]	0,70 [0,59; 0,78]	0,78
ИДВ (%)	61,00 [49,0; 70,0]	55,50 [42,0; 66,0]	0,032	64,00 [49,00; 72,00]	67,00 [55,0; 71,0]	0,80	59,00 [53,00; 69,00]	49,00 [42,0; 9,0]	0,006
ИЖ (м/с)	6,81 [5,44; 8,17]	6,81 [6,81; 6,81]	0,54	6,81 [5,44; 8,17]	6,81 [6,81; 6,81]	0,37	6,81 [5,44; 8,17]	6,81 [5,44; 8,17]	0,47

Полученные результаты показывают, что природа сглаженной катакроты может быть обусловлена более длительной фазой наполнения, а не только более высокой скоростью обратной волны. Принято считать, что увеличение длительности анакроты наблюдается при снижении сократительной функции миокарда и/или стенозе митрального клапана [6]. В то же время, и большая длительность анакроты, и более высокая скорость обратной волны могут быть следствием одной причины, а именно повышенного сопротивления артериального русла [7]. Это подтвердилось положительной корреляцией между длительностью анакроты и ИЖ: в группе с ростом <166 см коэффициент корреляции Спирмена был 0,53 ($p=0,000038$), а в группе с ростом ≥ 166 см составил 0,35 ($p=0,00062$). С помощью таблиц сопряженности установили взаимосвязь ИЖ с формой ПВ, но только в группе с ростом ≥ 166 см. В группе с ростом ≥ 166 см частота сглаживания катакроты была выше при высоких, чем при низких значениях индекса жесткости (χ^2 с поправкой Йейтса ($df=1$) = 5,81; $p=0,016$). При этом, вероятность отсутствия выемки на катакроте в 2,03 раза была выше при ИЖ $\geq 7,0$, чем при ИЖ <7,0 (95% ДИ [1,15;3,58]).

Заключение. Сглаженная катакрота традиционно интерпретируется как маркер повышенной скорости пульсовой волны (СПВ) и усиленного отражения волн от периферических артерий, что характерно для возрастного снижения эластичности аорты. Однако у молодых людей, у которых структурное «старение» сосудов маловероятно, этот феномен требует иного объяснения. Наши данные указывают на два разных сценария, зависящих от роста:

1) У низкорослых (<166 см) сглаженная катакрота не связана с ИЖ, но встречается чаще. Это объясняется уменьшенной длиной артериального дерева: отражённая волна возвращается к аорте быстрее, ещё во время систолы, и «сливается» с основной волной, сглаживая вырезку на катакроте. В данном случае, это анатомически обусловленный феномен, а не признак патологии. Именно поэтому ИЖ, рассчитываемый как $\text{рост}/\Delta T$, теряет прогностическую ценность: при коротком пути даже нормальная СПВ даёт завышенный ИЖ.

2) У высоких (≥ 166 см) сглаженная катакрота ассоциирована с удлинённой анакротой и повышенным ИЖ. Удлинение анакроты может отражать повышенное периферическое сопротивление (например, из-за вазоконстрикции или начальной эндотелиальной дисфункции), что замедляет наполнение артериального русла и одновременно усиливает отражение волн. В этом случае сглаженная катакрота – это функциональный маркер гемодинамической перегрузки, предшествующий структурным изменениям.

Таким образом, рост выступает важным искажающим фактором при интерпретации морфологии ПВ. Игнорирование этого фактора может привести к ложноположительной диагностике «раннего сосудистого старения» у здоровых низкорослых молодых людей.

Список литературы

1. Dawber T., Thomas Jr. H., McNamara P. Characteristics of the dicrotic notch of the arterial pulse wave in coronary heart disease. *Angiology*. 1973;24(4):244-55. DOI: 10.1177/000331977302400407
2. Allen J., Murray A. Age-related changes in the characteristics of the photoplethysmographic pulse shape at various body sites. *Physiological measurement*. 2003;24(2):297. DOI: 10.1088/0967-3334/24/2/306
3. Мальков О.А., Говорухина А.А., Мальцев В.П. Оценка контурного анализа фотоплетизмограммы у студентов вузов Тюменской области. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2025;18(1):93-98. DOI: 10.35266/2949-3447-2025-1-11
4. Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейников В.Э., Бойцов С.А. Концепция раннего сосудистого старения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019;15(5):742-749. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749
5. Smulyan H., Marchais S.J., Pannier B., Guerin A.P., Safar M.E., London G.M. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1103-9. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00056-4

6. Evdochim L., Dobrescu D., Halichidis S., Dobrescu L., Stanciu S. Hypertension detection based on photoplethysmography signal morphology and machine learning techniques. *Applied Sciences*. 2022;12(16):8380. DOI: 10.3390/app12168380
7. Гайсёнок О.В. Анализ показателей времени подъема пульсовой волны (УТ), дельты среднего артериального давления (%МАР) и коэффициента Вейсслера (РЕР/ЕТ) как маркеров атеросклеротического поражения сосудов и снижения сократительной функции миокарда при проведении скрининговых обследований населения. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2017;14(3):228-235. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-3-228-235

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙТРОФИЛОВ ЭНДОНЕВРИЯ ПОВРЕЖДЕННОГО СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ

Е.С. Петрова*, Е.А. Колос

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия
e-mail: iempes@yandex.ru*

Ключевые слова: регенерация нерва крысы, субперинеуральная трансплантация МСК, нейтрофилы

Введение. Несмотря на то, что изучение регенерации нервов после травмы проводится в течение многих десятилетий, начиная с классических исследований С. Рамон-и-Кахаля, А. Валлера, Б. С. Дойникова и др., многие вопросы остаются нерешенными. Работы последних десятилетий посвящены выяснению молекулярных и клеточных механизмов восстановления периферических нервных проводников после травмы, изучению регуляции процессов валлеровской дегенерации (ВД). В этих исследованиях основное внимание уделяется главным клеткам-участникам ВД: шванновским клеткам [1, 2] и макрофагам [3, 4]. Менее изучены нейтрофилы, которые мигрируют в эндоневрий после повреждения нерва.

Цель. Изучение распределения нейтрофилов в эндоневрии седалищного нерва крысы после его механического повреждения и субперинеурального введения МСК.

Материал и методы. Работа выполнена на крысах линии Вистар-Киото массой 200-250 г ($n = 20$). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ» (протокол №1/25 от 30.01.2025 г.). В работе использована стандартизированная модель повреждения нерва крысы с применением одноразовой субперинеуральной трансплантации взвеси МСК, разработанная в ИЭМ [5]. Седалищные нервы крыс повреждали путем наложения лигатуры в течение 40 с [5]. Части животных субперинеурально вводили суспензию МСК. Животным контрольной группы вводили культуральную среду в том же объеме. МСК костного мозга крыс Вистар–Киото были получены в ООО Транс-Технологии (ген. директор к. б. н. Д.Г. Полынцев). Исследование проводили на продольных срезах нерва через 3, 6, 12, 24 ч после операции. Фрагменты нерва фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида, и после проводки в спиртах возрастающей концентрации и ксилоле заливали в парафин. Для исследования нейтрофилов препараты окрашивали гематоксилином-эозином и толуидиновым синим. При анализе материала использовали световой микроскоп Leica DM750 (Германия) и цифровую фотокамеру ICC50 (Leica, Германия). Подсчет нейтрофилов проводили на поле зрения при увеличении микроскопа $\times 400$, с последующим пересчетом на 1 мм^2 . Сравнивали группы животных с лигатурой и с лигатурой и введением МСК. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Гистологический анализ срезов интактного седалищного нерва, окрашенных толуидиновым синим или гематоксилином, показал, что в эпи-, пери- и эндоневрии нейтрофилы практически не встречаются. Можно видеть нервные волокна, ядра шванновских клеток (нейролеммоцитов), клетки микрососудов. Единичные тучные

клетки наблюдаются в эпи- и периневрии. Установлено, что через 3 ч в после наложения лигатуры в области повреждения эндоневрия внутри кровеносных сосудов появляются нейтрофилы. Через 6 ч они выходят из сосудов и локализуются в эндоневрии среди нервных волокон. Их число увеличивается через 24 ч (рисунок 1).

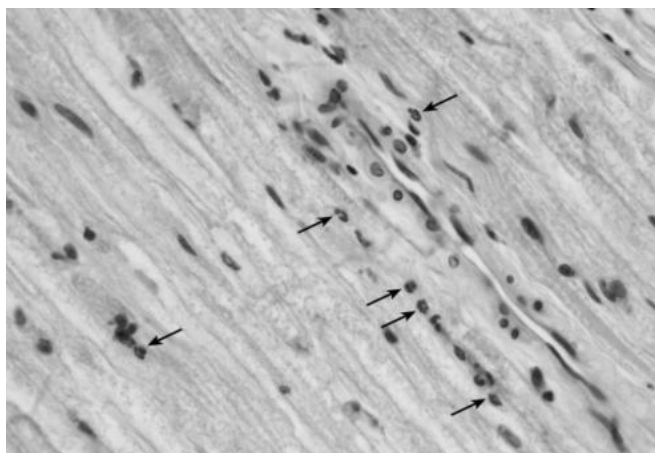


Рисунок 1. Нейтрофилы (стрелки) в эндоневрии седалищного нерва крысы через 24 ч после повреждения. Окраска гематоксилином. Ув.: x400

Через 24 ч после операции было проведено сравнительное исследование плотности распределения нейтрофилов в контрольной группе (наложение лигатуры) и подопытной группе (наложение лигатуры и трансплантация МСК) животных. Показано, что плотность распределения нейтрофилов у животных подопытной группы снижается более, чем в два раза. В контрольной группе она составляет $112,0 \pm 10,3$ клеток на 1 мм^2 , в опытной – $45 \pm 4,9$ клеток на 1 мм^2 , $p < 0.05$. Нейтрофилы – мультифункциональные клетки, которые, кроме основной антимикробной функции, модулируют иммунные и воспалительные процессы в тканях и органах [6, 7], индуцируют активацию и поляризацию макрофагов в тканях после повреждения. Участие нейтрофилов, мигрирующих из кровяного русла в эндоневрий нерва после травмы, изучено мало. Они появляются в нервном стволе в ранние сроки после повреждения и предположительно выполняют фагоцитарную функцию в период, предшествующий миграции в нерв гематогенных (рекрутированных) макрофагов. Мнение исследователей о роли нейтрофилов в процессе ВД и регенерации нервов противоречивы. Считается, что, выделяя ряд биологически активных веществ (в том числе после своей гибели по механизму апоптоза), нейтрофилы принимают участие в рекрутировании в зону повреждения гематогенных макрофагов [6]. С другой стороны, есть наблюдение, что нейтрофилы благодаря нетозу и образованию свойственным им ловушкам, наоборот, ингибируют миграцию макрофагов в эндоневрий [7]. В работе установлено, что при использовании клеточной терапии через 24 ч после введения МСК костного мозга число нейтрофилов на единицу площади снижается в группе животных, получивших МСК. Механизм влияния экзогенных МСК на нейтрофилы неизвестен. В литературе имеются данные о том, что МСК могут напрямую секретировать противовоспалительные цитокины и нейтритизаторы для провоспалительных молекул [8, 9], а также модулировать метаболизм и поляризацию воспалительных клеток [9].

Закключение. В настоящей работе установлено, что субпериневральная трансплантация МСК костного мозга приводит к снижению миграции нейтрофилов в ответ на повреждение нерва. Для выяснения молекулярных механизмов влияния МСК на иммунные и воспалительные клетки нерва необходимы дальнейшие исследования. Работа финансировалась за счет средств бюджета государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Список литературы:

1. Carr M.J., Johnston A.P. Schwann cells as drivers of tissue repair and regeneration. *Curr Opin Neurobiol.* 2017; 47: 52-57. doi:10.1016/j.conb.2017.09.003
2. Qu W.R., Zhu Z., Liu J. et al. Interaction between Schwann cells and other cells during repair of peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2021; 16(1): 93-98. doi:10.4103/1673-5374.286956
3. Xu J., Wen J., Fu L. et al. Macrophage-specific RhoA knockout delays Wallerian degeneration after peripheral nerve injury in mice. *J Neuroinflammation.* 2021; 18(1): 234. doi:10.1186/s12974-021-02292-y
4. Zou Y., Zhang J., Xu J. et al. SIRT6 inhibition delays peripheral nerve recovery by suppressing migration, phagocytosis and M2-polarization of macrophages. *Cell Biosci.* 2021; 11(1): 210. doi:10.1186/s13578-021-00725-y
5. Petrova E.S., Kolos E.A. Nerve fiber regeneration in the rat sciatic nerve after injury and administration of mesenchymal stem cells. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2021; 51 (4): 513-518. doi:10.1007/s11055-021-01098-y
6. Balog B.M., Sonti A., Zigmond R.E. Neutrophil biology in injuries and diseases of the central and peripheral nervous systems. *Prog Neurobiol.* 2023; 228:102488. DOI:10.1016/j.pneurobio.2023.102488
7. Yamamoto Y., Kadoya K., Terkawi MA. et al. Neutrophils delay repair process in Wallerian degeneration by releasing NETs outside the parenchyma. *Life Sci Alliance.* 2022; 5(10): e202201399. doi:10.26508/lsa.202201399
8. Kim Y., Jo S.H., Kim W.H., Kweon O.K. Antioxidant and anti-inflammatory effects of intravenously injected adipose derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 6: 229. doi:10.1186/s13287-015-0236-5
9. Liu Y., Zhao C., Zhang R. et al. Progression of mesenchymal stem cell regulation on imbalanced microenvironment after spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther.* 2024; 15(1): 343. doi:10.1186/s13287-024-03914-x

ИОН-ТРАНСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ – МИШЕНИ СЕРОВОДОРОДА В ЭРИТРОЦИТАХ

И.В. Петрова*, О.А. Трубачева

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г.Томск, Россия
e-mail: petrova.iv@ssmu.ru

Ключевые слова: сероводород, эритроциты, ион-транспортные системы.

Введение. Внимание исследователей в последнее время все больше привлекают газовые транзиттеры, в частности, сероводород (H_2S), который играет важную роль в регуляции физиологических и патофизиологических процессов [1]. Поскольку эритроциты периферической крови лишены внутриклеточных органоидов, они традиционно служат моделью для оценки влияния многих факторов на мембрану клетки.

Цель. Исследовать роль сероводорода в управлении ионной проницаемостью мембраны эритроцитов.

Материалы и методы. В работе использовали кровь здоровых добровольцев. Эритроциты осаждали традиционным способом, регистрацию изменений мембранного потенциала (МП) в суспензии эритроцитов проводили потенциометрическим методом, основанным на том, что в присутствии протонофора ClCCP (carbonylcyanidem-chlorophenylhydrazon) распределение протонов зависит от МП (Em): $Em = RT/F (pH_i - pH_0)$, где pH_i и pH_0 – значения pH цитоплазмы и среды инкубации, соответственно [2]. Для активации Ca^{2+} -активируемых калиевых каналов использовали Ca^{2+} ионофор A23187 или искусственную электронно-донорную систему аскорбат (10 мМ) – феназинметасульфат

(ФМС, 0,1 мМ). Амплитуда гиперполяризации отражала активность Ca²⁺-активируемых калиевых каналов. В качестве донора H₂S использовался гидросульфид натрия (NaHS).

Результаты. Инкубация эритроцитов с различными концентрациями донора сероводорода NaHS (5-200 мкМ) вызывала изменение амплитуды гиперполяризации мембраны, вызванной кальциевым ионофором. Так, в присутствии 5 мкМ NaHS амплитуда A23187-индуцированной гиперполяризации возрастала по сравнению с контрольными значениями (–22 (–22,6;–20,8) мВ) и составила –26,1 (–26,6;–25,5) мВ (n=25, p<0,05), тогда как внесение более высоких концентраций NaHS (10–200 мкМ) приводило к достоверному снижению амплитуды гиперполяризации. При концентрациях NaHS, превышающих 200 мкМ, получить ответ эритроцитов не удалось (табл. 1).

Таблица 1 - Влияние донора сероводорода на амплитуду A23187-зависимой гиперполяризации мембраны эритроцитов в присутствии ингибитора NKCC, Me (Q1–Q3)

Концентрация NaHS, мМ	Значение амплитуды A23187-зависимого ГО, мВ	
	В отсутствии буметанида	В присутствии буметанида
0	22,04 (20,88–22,62)	25,44 (25,39–25,52)
0,005	26,1 (25,52–26,68)*	27,59 (27,56–7,82)#
0,01	20,3 (19,72–20,88)*	27,31 (27,25–27,42)#
0,1	8,7 (8,12–8,95)*	17,42 (17,40–17,56)#
0,2	2,9 (2,9–3,77)*	4,52 (4,42–4,64)#

В следующей серии экспериментов гиперполяризацию мембраны вызывали добавлением в суспензию клеток искусственной электронно-донорной системы аскорбат (10 мМ) – феназинметосульфат (0,1 мМ) (таблица 2). В отсутствии донора сероводорода исследуемый параметр составил –49,88 (49,60–50,75) мВ (n = 25). Добавление в среду инкубации клеток NaHS (от 5 мкМ до 1,6 мМ) достоверно снижало амплитуду гиперполяризации, что свидетельствовало о угнетении исследуемых каналов.

Таблица 2 - Влияние донора сероводорода на амплитуду редокс-зависимой гиперполяризации мембраны эритроцитов в присутствии ингибитора NKCC, Me (Q1–Q3)

Концентрация NaHS, мМ	Значение амплитуды редокс-зависимой гиперполяризации, мВ	
	В отсутствии буметанида	В присутствии буметанида
0	49,9 (49,6–50,7)	46,40 (46,30–46,50)
0,005	45,30 (45,25–45,33)*	45,24 (45,22–45,28)#
0,1	44,80 (43,78–45,24)*	37,34 (37,12–38,40) #
0,15	44,15 (44,08–44,52)*	32,50 (32,48–32,84) #
0,3	34,80 (34,68–35,10)*	27,84 (27,56–28,07) #
0,8	15,08 (14,21–15,37)*	-
1,6	4,64 (3,48–4,64)*	-

Кроме того, установили, что в присутствии NaHS снижение амплитуды редокс-зависимой гиперполяризации было менее выражено по сравнению с A23187-зависимой гиперполяризацией. Так, в присутствии NaHS амплитуда редокс-зависимой гиперполяризации снижалась в среднем на 10 %, а A23187-зависимой – на 60 %. Практически полного подавления редокс-зависимого ответа удалось достичь при инкубации эритроцитов в присутствии 1,6 мМ NaHS, тогда как A23187-зависимая гиперполяризация практически не развивалась при добавлении 0,2 мМ NaHS. Кроме того, в настоящей работе исследовали действие ингибитора Na⁺,K⁺,2Cl⁻ котранспортера (NKCC), буметанида (5 мкМ) на амплитуду A23187- и редокс-зависимой гиперполяризации мембраны эритроцитов в присутствии NaHS. Выявили, что NaHS оказывает воздействие на амплитуду гиперполяризации в присутствии блокатора NKCC буметанида также зависит от способа стимуляции канала. Так, амплитуда A23187-зависимой гиперполяризации при совместном действии сероводорода (0,005–0,3 мМ NaHS) и буметанида (5 мкМ) оказалась достоверно выше по сравнению с параметрами, полученными в отсутствии блокатора (табл.

1). В то же время в подобных условиях амплитуда редокс-стимулированной гиперполяризации мембраны эритроцитов, напротив, существенно снижалась по сравнению со значениями в отсутствии буметанида (табл. 2).

Заключение. В настоящем исследовании установлено, что донор сероводорода вызывает изменение Ca^{2+} -зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов, стимулированной как кальциевым ионофором, так и электронно-донорной системой аскорбат – феназинметасульфат. В качестве мишени для H_2S выступают не только Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы, но и $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспортер, который модулирует активность каналов.

Список литературы

1. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Кислов Н.В. Влияние газотрансмиттера сероводорода на микрореологические свойства эритроцитов здоровых лиц и больных сахарным диабетом второго типа. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020; 1 (81):68-73.
2. Орлов С.Н. Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы эритроцитов, исследованные методом регистрации Ca^{2+} -индуцированных изменений мембранного потенциала. *Биологические мембраны*. 1992; 9 (9):885-903.

ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ДВИГАТЕЛЬНОГО СТЕРЕОТИПА КАК МАРКЕРА ДЕЗАДАПТАЦИИ И МИШЕНЬ ДЛЯ ПРЕВЕНТИВНОЙ КИНЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

А. А. Пискаев, А.В. Ненашева

*Национальный исследовательский университет Южно-Уральский государственный
университет, г. Челябинск, Россия
e-mail:piskaev.98@mail.ru*

Ключевые слова. Патологический двигательный стереотип, превентивная кинезиологическая коррекция, вариабельность сердечного ритма.

Введение. Профессиональная деятельность медицинских работников сопряжена с длительными статико-динамическими нагрузками, провоцирующими формирование мышечных дисбалансов и биомеханических нарушений [3]. На основании анализа литературных данных и собственных наблюдений мы предполагаем, что хронический характер этих нагрузок приводит к формированию патологических двигательных стереотипов (ПДС), которые, в свою очередь, становятся ключевыми маркерами дезадаптации организма [5]. Мы предполагаем, что методы прикладной кинезиологии обладают значительным потенциалом для превентивной коррекции формирующихся ПДС, однако их эффективность в качестве средства профилактики профессиональной дезадаптации требует научного обоснования и детального изучения механизмов воздействия на различные системы организма.

Цель. разработать и оценить эффективность программы превентивной кинезиологической коррекции, направленной на нивелирование формирующегося патологического двигательного стереотипа у лиц молодого возраста с признаками профессиональной дезадаптации.

Материалы и методы. Дизайн исследования: Проспективное одноцентровое сравнительное исследование «до-после». Характеристика выборки ($n = 25$ человек). Критерии включения: Лица 20-35 лет, работающие в сфере здравоохранения с высоким уровнем вынужденной гипокинезии (>6 часов в день), низкой физической активностью, жалобами на повышенную утомляемость, дискомфортом в шейно-воротниковой зоне, вызванного повышенным мышечным тонусом. Методы исследования: компьютерная оптическая топография («Метос»), миоэлектрометрия (MyotonPRO), оценка ВНС: Анализ ВСР на аппарате «ОМЕГА», опросники: Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли и сна и шкала

воспринимаемого стресса, метод мышечного тестирования (прикладная кинезиология): для выявления слабых и спазмированных мышечных звеньев, формирования индивидуальной коррекционной программы [1]. Организация исследования: НИУ ЮУрГУ (ИСТИС) и клиника «Целебное прикосновение» (Челябинск).

Результаты. После проведения 4-недельного курса превентивной кинезиологической коррекции у всех участников исследования была зафиксирована статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика по всем оцениваемым параметрам. Комплексная оценка состояния опорно-двигательного аппарата выявила достоверное улучшение показателей пострурального баланса и биомеханических свойств мышц (табл. 1 и 2), что согласуется с нашими предыдущими исследованиями [2].

Таблица 1 – Динамика биомеханических показателей по данным компьютерной оптической топографии

Параметр	До коррекции	После коррекции	Примечание / Интерпретация
Деформация во фронтальной плоскости, мм	1,32±0,25	0,98±0,18	Снижение асимметрии плечевого пояса и перекоса таза
Асимметрия углов лопаток, град.	4,8±1,1	2,9±0,8	Уменьшение разницы в высоте положения левой и правой лопаток
Глубина шейного лордоза, мм	42,5±3,2	38,1±2,9	Тенденция к нормализации физиологического изгиба

Таблица 2 – Динамика биомеханических показателей по данным миотонометрии

Параметр	До коррекции	После коррекции	Примечание / Интерпретация
Тонус (F) m. trapezius, Гц	24,1±2,5	18,5±1,8	Достоверное снижение гипертонуса
Эластичность (D) m. gluteus medius, у.е.	1,12±0,15	0,95±0,11	Улучшение эластичности и снижение жесткости ягодичной мышцы
Ригидность (S) m. quadratus lumborum, Н/м	452,5±35,6	398,3±28,4	Снижение ригидности, что указывает на уменьшение мышечного напряжения в пояснице

Анализ вариабельности сердечного ритма продемонстрировал выраженный сдвиг вегетативного баланса в сторону повышения парасимпатической активности и снижения напряжения регуляторных систем (табл. 3), что соответствует данным литературы о влиянии кинезиологических методов на вегетативную регуляцию [4].

Таблица 3 – Динамика показателей вариабельности сердечного ритма по данным кардиоинтервалографии

Параметр	До коррекции (M±m)	После коррекции (M±m)	Изменение, %
SDNN, мс	45,2±5,1	68,9±6,3	+52.4%
RMSSD, мс	28,5±4,2	45,1±5,0	+58.2%
pNN50, %	8,5±1,8	16,2±2,5	+90.6%

Параметр	До коррекции (M±m)	После коррекции (M±m)	Изменение, %
HF, мс ²	355,7±45,6	812,3±75,1	+128.4%
LF, мс ²	580,4±62,3	735,2±68,9	+26.7%
LF/HF, у.е.	2,15±0,24	1,41±0,16	-34.4%
Индекс напряжения (ИН), у.е.	125,7±12,8	52,3±8,5	-58.4%

Анализ анкетных данных и субъективных ощущений участников показал значительное улучшение качества жизни, снижение уровня дискомфорта (табл. 4).

Таблица 4 – Динамика субъективных показателей качества жизни

Параметр / Шкала	Диапазон оценки	До коррекции (M±m)	После коррекции (M±m)
Уровень дискомфорта/боли (ВАШ)	0 (нет боли) – 10 (невыносимая боль)	6,7±0,7	2,4±0,5
Шкала воспринимаемого стресса (PSS-10), балл	0 – 40 (выше балл – выше стресс)	25,8±2,1	18,3±1,9
Качество сна (визуально-аналоговая шкала)	0 (очень плохо) – 10 (отлично)	5,1±0,6	7,2±0,5

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о комплексном положительном эффекте превентивной кинезиологической коррекции. Наблюдается не только устранение биомеханических нарушений (снижение асимметрии и мышечного гипертонуса), но и фундаментальное восстановление нейровегетативной регуляции, что проявляется в значительном улучшении показателей ВСР. Это подтверждает гипотезу о том, что коррекция ПДС является действенным методом повышения общего адаптационного потенциала организма [3, 5].

Список литературы

1. Пискаев, А. А., Кокорева Е. Г. Оценка изменений адаптационного потенциала скелетно-мышечной системы у лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата в результате применения интегративного подхода. *Человек. Спорт. Медицина*. 2025; 25(1): 75-84.
2. Пискаев А. А. Повышение адаптации мышц с помощью метода прикладной кинезиологии у женщин 25-35 лет с сидячим образом жизни. Актуальные вопросы физиологической адаптации человека на Севере : Сб. материалов Всероссийской науч.-практ. конф., Магадан, 07–11 октября 2024 года. – Москва: Знание-М, 2024. – С. 101-105.
3. Hodges, P. W., & Tucker, K. (). Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain*, 2011. 152(3 Suppl), S90–S98. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.020>
4. Kang, N. Y., Im, S. C., & Kim, K. Effects of a combination of scapular stabilization and thoracic extension exercises for office workers with forward head posture on the craniovertebral angle, respiration, pain, and disability: A randomized-controlled trial. *Turkish journal of physical medicine and rehabilitation*. 2021; 67(3): 291–299. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2021.6397>

5. Elabd, Aliaa M. et al. Relationships between forward head posture and lumbopelvic sagittal alignment in older adults with chronic low back pain. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. Volume 28, 150 – 156.

ДЕЙСТВИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА НА РЕДОКС-СТАТУС И
ОСМОТИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРАДРЕНАЛЕМИИ
В КОНТЕКСТЕ КАРДИОХИРУРГИИ

А.В. Полозова, А.В. Дерюгина

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия
e-mail: derugina69@yandex.ru

Ключевые слова: гипердреналемия, молекулярный водород, эритроциты, окислительный стресс.

Введение. Гипердреналемия является патофизиологическим состоянием, которое развивается на фоне стрессового ответа организма на кардиохирургическое вмешательство и характеризуется чрезмерно высоким уровнем катехоламинов. У кардиохирургических пациентов гипердреналемия обусловлена совокупностью факторов, таких как хирургическая операция, искусственное кровообращение, ишемия-реперфузия, гемодинамическая нестабильность и дыхательная недостаточность [1]. При этом тахикардия и гипертензия увеличивают потребность сердца в кислороде, что может привести к ишемии миокарда [2]. Следовательно, особого внимания заслуживают исследования влияния гипердреналемии на эритроциты, поскольку от их метаболического состояния и функциональной активности зависит снабжение миоцитов необходимым кислородом [3]. В этой связи особую актуальность приобретает поиск средств, позволяющих нивелировать действие повышенных концентраций катехоламинов и устранение их негативных эффектов.

Цель. Исследовать действие молекулярного водорода на редокс-статус и осмотическую резистентность эритроцитов при моделировании гипердреналемии *in vitro*.

Материалы и методы. В работе исследовали действие физиологического раствора, насыщенного молекулярным водородом, на интактные эритроциты (проба «Н₂») и в условиях гипердреналемии (проба «адреналин+Н₂»). Барбатирование физраствора молекулярным водородом производили на установке водородного генератора «Спутник-3» (Китай). Контролем (проба «адреналин») служили клетки, инкубированные с адреналином (1*10⁻⁹г/мл). За норму принимали клетки, инкубированные с физиологическим раствором. Осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ) определяли фотоколориметрическим методом. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) и активность каталазы исследовали спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) по образованию комплекса с тиобарбитуровой кислотой и по образованию комплекса перекиси водорода с солями молибдена соответственно. Результаты обрабатывали статистически с помощью программ BIOSTAT и Microsoft Excel.

Результаты. При инкубации интактных эритроцитов с молекулярным водородом регистрировали повышение осмотической резистентности (гемолиз более 50% эритроцитов происходил в 0.3% NaCl) (рис. 1), снижение на 35% концентрации МДА на фоне повышения активности каталазы на 16% относительно значений интактной группы (табл. 1). Полученные результаты подтверждают известное антиоксидантное действие молекулярного водорода, реализующееся как за счет прямого взаимодействия с радикалами, так и за счет активации антиоксидантной системы [4]. Однако для нормального функционирования клеток необходимо поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза, связанного с балансом между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной защитой клеток. В этой ситуации молекула антиоксиданта должна

смягчать избыточный окислительный стресс, но не нарушать окислительно-восстановительный гомеостаз и не должна уменьшать сигнальные молекулы, такие как H_2O_2 . Молекулярный водород избирательно взаимодействует с сильными окислителями, такими как гидроксильный радикал ($\bullet OH$) и пероксинитрит ($ONOO^-$), вызывая цитопротекторное действие против окислительного стресса, при этом, не затрагивая сигнальных молекул [5]. Вероятно, при действии молекулярного водорода наблюдается повышение окислительно-восстановительного потенциала эритроцитов, и связанного с этим, рост сохранности и уменьшение лизиса клеток, что проявляется в росте осмотической резистентности. Данное обстоятельство целесообразно использовать в условиях повышенной окислительной нагрузки на эритроциты, что подтверждено в нашем исследовании при гиперadreналемии.

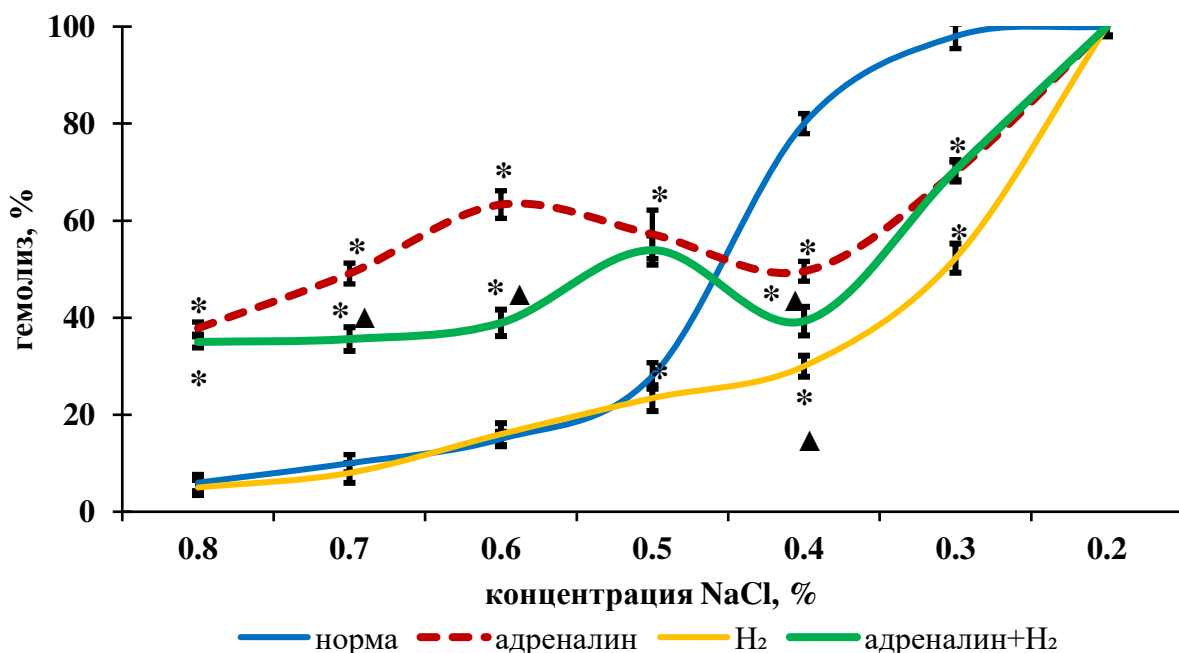


Рисунок 1. Динамика изменения осмотической резистентности эритроцитах на модели гиперadreналемии *in vitro*

Примечание: «*» – статистически значимые различия относительно значений нормы, $p \leq 0.05$; «▲» – статистически значимые различия относительно значений группы «адреналин», $p \leq 0.05$.

Таблица 1

Группа	Показатель	
	МДА, нМоль/л	Каталаза, мкат/л
Интактные	1.33±0.21	282.6±8.41
Контроль (Адреналин)	3.76±0.45*	202.9±6.6*
H ₂	0.87±0.17*▲	326.8±8.27*▲
Адреналин + H ₂	3.08±0.21*▲	270.4±8.4▲

Примечание: «*» – статистически значимые различия относительно значений интактной группы, $p \leq 0.05$; «▲» – статистически значимые различия относительно контроля, $p \leq 0.05$.

Адреналовая нагрузка приводила к появлению массового гемолиза клеток, росту концентрации МДА на 185% на фоне снижения активности каталазы на 28% относительно значений интактной группы. Молекулярный водород на фоне адреналовой нагрузки увеличивал устойчивость эритроцитов при инкубировании в 0.7 – 0.6% и 0.4% растворах NaCl относительно контроля. При этом регистрировалось снижение на 18% концентрации МДА и рост активности каталазы на 34% относительно значений, полученных при действии адреналина (контрольная проба).

Заключение. Таким образом, молекулярный водород, обладая антиоксидантным действием, способствовал повышению устойчивости эритроцитов, снижению концентрации МДА на фоне активации каталазы, тем самым сохраняя целостность

эритроцитов и, как следствие, повышая кислородтранспортную функцию в условиях гипердреналемии. Полученные результаты обосновывают целесообразность использования молекулярного водорода в ограничении влияния катехоламинов, в том числе, с точки зрения коррекции состояния сердечно-сосудистой системы и, в частности, для обеспечения повышенной потребности миокарда в кислороде.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 25-15-20083.

Список литературы:

1. Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Kirov M.Y., Fominskiy E.V., Karaskov A.M. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(1):291-308. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.05.029.
2. Heusch G. Myocardial Ischemia: Lack of Coronary Blood Flow or Myocardial Oxygen Supply/Demand Imbalance? *Circ Res.* 2016; 119(2):194-6. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308925.
3. Richardson K.J., Kuck L., Simmonds M.J. Beyond oxygen transport: active role of erythrocytes in the regulation of blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 319(4): H866-H872. DOI: 10.1152/ajpheart.00441.2020.
4. Jin J., Yue L., Du M., Geng F., Gao X., Zhou Y., Lu Q., Pan X. Molecular Hydrogen Therapy: Mechanisms, Delivery Methods, Preventive, and Therapeutic Application. *Med. Comm.* (2020). 2025; 6(5): e70194. DOI: 10.1002/mco2.70194.
5. Рахманин Ю.А., Егорова Н.А., Михайлова Р.И., Рыжова И.Н., Каменецкая Д.Б., Кочеткова М.Г. Молекулярный водород: биологическое действие, возможности применения в здравоохранении (обзор). *Гигиена и санитария.* 2019;98(4):359-365. DOI: 10.47470/0016-9900-2019-98-4-359-365.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА,
ВОЗНИКАЮЩИХ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА,
БЛОКАТОРАМИ GPCR/cAMP- и JAC/STAT- СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Т.Ю. Полякова^{1,2*}, Л.А. Мирошниченко¹, А.В. Чайковский¹, Г.Н. Зюзьков¹

¹НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН,
г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия
e-mail: tasha93@mail.ru

Ключевые слова: алкогольная энцефалопатия, ингибитор JAC/STAT, ингибитор GPCR/cAMP, нейральные стволовые клетки, церебропротекторные средства

Введение. Алкогольная энцефалопатия представляет собой тяжелое нейродегенеративное состояние, характеризующееся развитием выраженных психоневрологических и дисрегуляторных соматических расстройств. Используемые в настоящее время для лечения данного заболевания лекарственные средства в основном регулируют функции зрелых клеточных элементов нервной ткани и в ряде случаев оказываются неэффективными. В связи с этим актуальной является разработка принципиально новых подходов фармакотерапии нейродегенерации алкогольного генеза. Научная литература последних лет содержит обширный перечень публикаций, доказывающих возможность регуляции функций нейральных стволовых клеток (НСК) и коммитированных прогениторных клеток (КПН) путем таргетного влияния на определенные участки внутриклеточных сигнальных путей [1]. Одними из ведущих сигнальных каскадов, задействованных в контроле пролиферативной активности и дифференцировки нейральных и нейрональных стволовых клеток, в том числе на фоне алкогольного поражения головного мозга, считаются GPCR/cAMP-зависимый путь и JAK/STAT-сигналинг. В экспериментах *in vitro* нами показано, что блокада аденилатциклазы в нейральных стволовых клетках

длительно алкоголизированных животных приводит к возрастанию их пролиферативной активности, а использование селективного ингибитора STAT стимулирует процессы пролиферации как НСК, так и КПН [2]. Таким образом, перспективным направлением решения проблемы нейродегенерации можно считать создание методов стимуляции нейрогенеза за счет активации прогениторных клеток и глиальных элементов нервной ткани, путем таргетной регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции.

Цель. В условиях этанол-индуцированного поражения головного мозга изучить влияние ингибиторов JAK/STAT и GPCR/cAMP на психоневрологический статус, состояние пулов стволовых клеток нервной ткани и секрецию нейротрофинов отдельными типами нейроглиальных клеток экспериментальных животных.

Материал и методы. Работа проведена на 90 мышах линии C57Bl/6 в возрасте 2-2,5 месяцев. Содержание мышей и дизайн исследования одобрены комитетом по биомедицинской этике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН. Хроническое токсическое поражение головного мозга моделировали внутрижелудочным введением 30%-раствора этанола в дозе 3 г/кг/сут на протяжении 8 недель, питьевая вода в поилках заменялась на 5%-раствор этанола. Контрольные животные получали внутрижелудочно аналогичный объем питьевой воды.

Ингибиторы JAK/STAT (SH-4-54 - CAS 1456632-40-8, Sigma-Aldrich, США) в дозе 10 мкг/кг и GPCR/cAMP (SQ 22536, Sigma-Aldrich, США) в дозе 15 мкг/кг вводили подкожно ежедневно на протяжении недели. Психофармакологические эффекты блокаторов оценивали в тесте «открытое поле» и по степени сохранности условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Культуральными методами изучали содержание нейральных стволовых клеток и коммитированных нейрональных предшественников в субвентрикулярной зоне головного мозга (CB3), их пролиферативную активность и интенсивность созревания, исследовали продукцию нейротрофных факторов клетками глии (астроциты, олигодендроциты, микроглия).

Результаты. Результаты исследования свидетельствуют о выраженных нарушениях в функционировании «глубокого резерва» нервной ткани (стволовых клеток) в условиях хронического алкогольного поражения головного мозга. Это обстоятельство безусловно препятствует процессу эффективного нейрогенеза [3]. Введение ингибиторов SQ 22536 и SH-4-54 значительно корригировало проявление функциональных признаков патологии мозга алкогольного генеза. Так, наблюдалась отмена изменений ориентировочно-исследовательского поведения животных. При этом курсовое применение ингибитора GPCR/cAMP нивелировало, а введение ингибитора JAK/STAT усугубляло снижение уровня воспроизведения УРПИ у алкоголизированных мышей. В группах животных, получавших ингибитор SQ 22536, либо SH-4-54, отмечалось существенное возрастание числа НСК и КПН в CB3, сопровождающееся повышением их митотической активности и интенсивности специализации НСК. Кроме того, введение ингибитора SQ 22536 после моделирования этанол-индуцированной нейродегенерации сопровождалось выраженным повышением секреции нейротрофических ростовых факторов астроцитами и микроглией, продукция нейротрофинов олигодендроцитами, напротив, снижалась. Однако известно, что основная функция данных клеток заключается в миелинизации аксонов [4]. Поэтому, возможно, данный факт не сказался на суммарном эффекте гуморальной поддержки нейроглией прогениторов нервной ткани. В целом, полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии исследуемых ингибиторов на функциональную активность прогениторных клеток и психоневрологический статус животных в условиях моделирования этанол-индуцированной энцефалопатии. При этом в *in vivo* исследованиях нами не было получено сопоставимого с данными *in vitro* выраженного нейрорегенеративного потенциала блокатора JAK/STAT-сигналинга, что, по-видимому, объясняется тем, что в условиях системного введения, исследуемое вещество оказывало «негативное» влияние на другие механизмы, задействованные в нейрорегенерации (энергетический обмен, проницаемость ГЭБ и т.д.). Проведенные исследования свидетельствуют о принципиальной возможности

восстановления ростового потенциала прогениторов нервной ткани путем модификации в них внутриклеточной сигнализации. Так, получены данные, подтверждающие факт влияния блокатора SH-4-54 на психоневрологический статус мышей в условиях моделирования алкогольной нейродегенерации, но однозначно трактовать характер этих изменений невозможно. Это значит, что обнаруженные феномены нуждаются в дальнейшем изучении. В тоже время данные экспериментов позволяют говорить о выраженных нейропротекторных и нейрорегенеративных свойствах блокатора SQ 22536 в условиях этаноловой нейродегенерации. В этих условиях ингибирование образования cAMP ведет к быстрому восстановлению морфофункционального состояния головного мозга и нормализации целого ряда нарушений в работе ЦНС. Это касается показателей двигательной активности, исследовательского поведения, когнитивной и мнестической функций. Безусловно, ведущее значение в восстановительных процессах принадлежит именно репарации нервной ткани, связанной с активацией резидентных мультипотентных НСК и коммитированных предшественников нейронов (относящихся к наиболее мобильному отделу тканеспецифической регенерации). Падение уровня cAMP в клетке ускоряет пролиферацию НСК и КПН, дифференцировку НСК и образование специализированных клеток *de novo* [5]. Эти изменения реализации ростового потенциала прогениторов являются результатом как прямого стимулирующего действия на них ингибитора SQ 22536, так и повышения продукции нейротрофических ростовых факторов астроцитами и микроглиальными клетками.

Заключение. Полученные результаты доказывают перспективность разработки нового таргетного подхода терапии хронического алкогольного поражения головного мозга путем воздействия на определенные звенья внутриклеточных сигнальных каскадов, в частности применение ингибиторов GPCR/cAMP-сигналинга.

Список литературы.

1. Poser S.W., Chenoweth J.G., Colantuoni C., Masjkur J., Chrousos G., Bornstein S.R. et al. Concise Review: Reprogramming, Behind the Scenes: Noncanonical Neural Stem Cell Signaling Pathways Reveal New, Unseen Regulators of Tissue Plasticity With Therapeutic Implications. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(11):1251-1257. DOI: 10.5966/sctm.2015-0105.
2. Zyuz`kov G.N., Miroshnichenko L.A., Polyakova, T.Yu., Zhdanov V.V., Simanina E.V., Stavrova L.A. et al. Features of Intracellular Signal Transduction in the Regulation of Functions of Neural Stem Cells and Committed Neuronal Progenitors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(4):522-527. DOI: 10.1007/s10517-021-05100-y.
3. Visontay R., Rao R.T., Louise Mewton L. Alcohol use and dementia: new research directions. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34(2):165-170. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000679.
4. Xin W., Chan J.R. Myelin plasticity: sculpting circuits in learning and memory. *Nature reviews. Neuroscience.* 2020;21(12):682-694. DOI: 10.1038/s41583-020-00379-8.
5. Cooper I. A., Beecher K., Chehrehasa F., Belmer A., Bartlett S.E. Tumour Necrosis Factor in Neuroplasticity, Neurogenesis and Alcohol Use Disorder. *Brain plasticity.* 2020;6(1):47-66. DOI: 10.3233/BPL-190095.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТЕПЕНИ ГИДРАТАЦИИ И КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ РАЗВИТИИ РАЗНЫХ ФОРМ ЛЕГОЧНОГО ОТЕКА

Н.Д. Преображенский*, В.В. Порсева

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, Россия

e-mail: ndpreobrazhenskiy@mail.ru

Ключевые слова: отек легких, норадреналин, терлипрессин, вазопрессин, крыса.

Введение. В экспериментальной патофизиологии одной из актуальных задач является разработка воспроизводимых и клинически релевантных моделей отека легких (ОЛ). С целью моделирования кардиогенного отека легких (КОЛ) у разных видов млекопитающих используются методики, основанные на системном введении агонистов адренорецепторов [1, 2]. Установлено, что повышенный уровень секреции вазопрессина может рассматриваться в качестве диагностического и прогностического индикатора развития КОЛ [3], поскольку он ассоциирован с высоким риском возникновения острой сердечной недостаточности [4].

Цель. Провести сравнительную оценку показателей гидратации и кровенаполнения легких при системном введении эдемогенных доз норадреналина и синтетических аналогов вазопрессина – терлипрессина и аргинин вазопрессин диацетата взрослым крысам.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 50 самцах крыс линии Wistar (220±40 г.). Эксперименты одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 69 от 13 сентября 2024 г.). Всех животных наркотизировали интраперитонеально нембуталом (40 мг/кг). В опытных группах (ОП, в каждой n=10) животным вводили внутривенно однократно 1 мл/кг: ОП1 – 0,05% раствор норадреналина (Laboratoire AGUETTANT, Франция), ОП2 – 0,01% раствор терлипрессина (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», г. Москва, Россия), ОП3 – 0,0025% раствор аргинина вазопрессина диацетата (CAS-75499-44-4, Clearsynth, Индия). В контрольной группе (n=20) вводили внутривенно однократно 1 мл/кг стерильного 0,9% раствора хлорид натрия. Через 50 минут после введения у всех животных извлекали легкие путем двусторонней боковой торакотомии. Легкие взвешивали на электронных аналитических весах «ACULAB» ALC-210d4 (США). Затем легкие высушивали при температуре 80-90°C до постоянного веса. Формулы для расчета показателей гидратации и кровенаполнения легких представлены в рисунке 1.

а $ЛК = \frac{\text{масса сырых легких}}{\text{масса животного}}$	б $СО = \frac{\text{масса сухих легких}}{\text{масса сырых легких}} \times 100\%$
с $ИОЖ = ЛК - \frac{СО \times ЛК}{СО_k}$ где ЛК – легочный коэффициент отдельного животного СО – сухой остаток отдельного животного СО_к – средний показатель сухого остатка в контрольной группе	д $ПК = \frac{СО \times ЛК}{СО_k} - ЛК_k$ где ЛК – легочный коэффициент отдельного животного СО_к – сухой остаток отдельного животного ЛК_к – средний показатель легочного коэффициента в контрольной группе СО_к – средний показатель сухого остатка в контрольной группе

Рисунок 1. Формулы для расчета легочного коэффициента (а), сухого остатка (б), индекса отечной жидкости (с) и прибавки кровенаполнения (д) у контрольных и опытных животных

Сразу после экстирпации легких определяли легочный коэффициент (ЛК, мг/г). Затем легкие высушивали при температуре 80-90°C до постоянного веса и определяли сухой остаток (СО, %), индекс отеочной жидкости (ИОЖ, мг/г) и прибавку кровенаполнения (ПК, мг/г). Статистический анализ данных выполняли с использованием программы Statistica, версия 12 (StatSoft Inc., США, 2013). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Различия принимали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты. Результаты работы представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели гидратации и кровенаполнения легких у крыс

Показатели	Контроль	ОП1	ОП2	ОП3
Легочный коэффициент	6.23±0.13	14,30±0,44 ^{о+}	9,01±0,42 ^{о+}	11,31±0,15 ^{о+}
Сухой остаток	21.06±0.14	15,21±0,18 ^о	14,96±0,39 ^о	14,93±0,28 ^о
Индекс отеочной жидкости	0.00±0.08	4,01±0,23 ^{о+}	2,60±0,20 ^{о+}	3,29±0,11 ^{о+}
Прибавка кровенаполнения	0.00±0.02	4,05±0,22 ^{о+}	0,18±0,36 ^{о+}	1,79±0,17 ^{о+}

* значимые различия ($p < 0.05$) опытных групп (ОП) с контрольной обозначены – °, между опытными группами – +

В опытных группах показатель ЛК имел максимальное значение после введения норадреналина (ОП1) и превышал данные контроля в 2,3 раза ($p < 0.05$). После введения терлипрессина (ОП2) ЛК имел минимальное значение, но значимо превышал данные контроля в 1,4 раза. После введения аргинина вазопрессина диацетата (АВП) ЛК имел промежуточное значение между ОП1 и ОП2, но также превышал данные контроля в 1,8 раза ($p < 0.05$). Таким образом, в условиях норадреналиновой модели ОЛ ЛК имел наибольшее среднее значение и превышал более чем на 36% данные терлипрессинового модели и на 20% – АВП модели. Показатель СО у животных опытных групп значимо не различался между собой и более чем на 30% превышал данные контроля. Показатель гидратации (ИОЖ) легких в контрольной группе у животных имел нулевое значение. В опытных группах ИОЖ имел максимальное значение после введения норадреналина и превышал средние данные ОП2 более чем на 35% и ОП3 – на 17% ($p < 0.05$). Показатель кровенаполнения (ПК) легких в контрольной группе у животных имел нулевое значение. В опытных группах ПК имел максимальное значение в норадреналиновой модели ОЛ и превышал средние данные ОП2 в 22,5 раза и ОП3 – 2,3 раза ($p < 0.05$). Таким образом, во всех опытных группах у животных наблюдалось значительное оводнение легких при максимальной степени гидратации легких в условиях норадреналиновой модели ОЛ. Напротив, значимое повышение кровенаполнения легких наблюдалось в условиях АВП и норадреналиновой моделях ОЛ при максимальной прибавке кровенаполнения в последней.

Выводы. В результате исследования установлено, что системное введение норадреналина приводит к развитию более выраженного гемодинамического ОЛ вследствие значительного, кровенаполнения и оводнения, максимального по сравнению с аналогами вазопрессина, что обусловлено интенсивной вазоконстрикцией и увеличением общего периферического сосудистого сопротивления вследствие высокой аффинности норадреналина к α_1 - и α_2 -адренорецепторам. В опытных группах с применением в качестве моделей аналогов вазопрессина установлено, что системное введение терлипрессина приводит к развитию менее выраженного ОЛ вследствие незначительной прибавки кровенаполнения на фоне значительного оводнения легких, что по-видимому связано с образованием его активного метаболита лизин-вазопрессина или липрессина [5], который не синтезируется у крыс *in vivo* [6] и предполагает его низкую аффинность к вазопрессиновым рецепторам. Аргинин вазопрессин диацетат или аргипрессин (диацетат) является синтетическим пептидом, идентичным эндогенному нонапептидному гормону, секретируемому задней долей гипофиза и обладающему антидиуретическим действием [3, 4]. Аргипрессин играет основную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости и может

действовать как вазоконстриктор, повышая артериальное давление и системное сосудистое сопротивление и является преобладающей формой вазопрессина млекопитающих [3, 4]. В результате работы установлено, что системное введение аргинин вазопрессина приводит к развитию более выраженного ОЛ по сравнению с введением терлипрессина вследствие значительной прибавки кровенаполнения на фоне преобладающего оводнения легких. Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Ярославской области в рамках научного проекта (N28НП/2024).

Список литературы

1. Кобзарь Н.Е., Михайлов В.П., Преображенский Н.Д., Порсева В.В. Влияние метил- β -циклодекстрина и его комплекса с холестерином на показатели гидратации легких и осмотической резистентности эритроцитов при экспериментальном моделировании отека легких. *Патогенез*. 2023;21(2):25-30. DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.25-30.
2. Abouelfetouh M.M., Salah E., Ding M., Ding Y. Application of α_2 -adrenergic agonists combined with anesthetics and their implication in pulmonary intravascular macrophages-insulted pulmonary edema and hypoxemia in ruminants. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2021;44(4):478-502. DOI: 10.1111/jvp.12960.
3. Mu D., Cheng J., Qiu L., Cheng X. Copeptin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:901990. DOI:10.3389/fcvm.2022.901990.
4. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., Резник Е.В., Федуглаев Ю.Н., Никитин И.Г. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):203-209. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209.
5. Liu D., Testro A., Majumdar A., Sinclair M. The current applications and future directions of terlipressin. *Hepatol Commun*. 2025;9(4):e0685. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000685.
6. Хегай И.И. Рецепторы вазопрессина в кровеносных сосудах и пролиферация эндотелиоцитов. *Биоорганическая химия*. 2021;47(4):472-485. DOI: 10.31857/S0132342321040126.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ ЮНОШЕЙ НЕСПОРТСМЕНОВ И КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ ПЛОВЦОВ ПОСЛЕ МАКСИМАЛЬНОЙ СТУПЕНЧАТОЙ ТРЕДБАНОМЕТРИИ

А.Ю. Приходько^{1*}, С.Н. Герасимов², Р.И. Айзман^{1,3}

¹ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет»

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»

г. Новосибирск, Россия

e-mail: toni.prihodko.10@mail.ru

Ключевые слова: спортсмены, студенты, функциональные резервы, физическая работоспособность, сердечно-сосудистая система, ступенчатый степ тест

Введение. Считается, что функциональные резервы – это потенциальные возможности организма обеспечить свою жизнедеятельность в условиях значительных нагрузок [1]. Для исследования резервов используются предельные и дозированные физические нагрузки с регистрацией различных физиологических, биохимических и эргометрических показателей [2, 3]. Таких сравнительных исследований функциональных резервов при ступенчатой тредбанометрии у здоровых юношей и пловцов в доступной литературе мы не обнаружили.

Цель. Сравнить функциональные резервы и физическую работоспособность квалифицированных спортсменов-пловцов с юношами-неспорсменами при использовании максимальных физических нагрузок до отказа.

Материалы и методы. В эксперименте приняли участие 167 юношей 18–22 лет, среди которых было 103 студента ВУЗа 1-2 групп здоровья и 64 квалифицированных пловцов от 1-го спортивного разряда до мастера спорта. Каждый участник исследования подписал добровольное согласие на участие в эксперименте. Для оценки сердечной деятельности проводили непрерывную запись ЧСС. Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление в покое и после максимальной физической нагрузки измеряли в положении лежа. На основании полученных данных рассчитывали ударный (УОК) и минутный (МОК) объемы крови, а также вегетативный индекс Кердо (ВИК). Кистевую динамометрию обеих рук проводили с помощью динамометра. Для проведения ступенчатого теста обследуемые перед началом выполняли 5-минутную суставную разминку на растяжку. Начальная скорость движения ленты составила 7 км/ч, с последующим повышением на каждой ступени на 1 км/ч. Длительность бега на каждой ступени составляла 3 минуты. Для определения анаэробного порога (АнП) использовали значения ЧСС=170 уд./мин, что соответствует концентрации лактата в плазме 4 ммоль/л [4, 5], а у части юношей для прямого определения концентрации лактата забирали кровь из пальца после каждой ступени во время 10–15 секундных пауз перехода между ступенями. Причиной отказа обследуемого от продолжения выполнения нагрузки были: 1. Превышение критического значения ЧСС, которое вычисляли по формуле: $220 - \text{возраст испытуемого (в годах)}$; 2. Сигнал испытуемого о невозможности продолжать тестирование в связи с возникающей резкой болью в мышцах; 3. Испытуемый отказывался поддерживать повышающуюся нагрузку по субъективным причинам. Полученные результаты обработаны статистическими методами для параметрических ($M \pm \sigma$) и непараметрических (M (Q_{25} ; Q_{75}) рядов.

Результаты. Как видно из таблицы 1, вегетативный индекс Кердо (ВИК) практически не отличался между обследуемыми обеих групп, указывая на преобладание нормотонии. При этом ЧСС в покое у пловцов была значимо ниже, чем у юношей, что указывало на преобладание у них брадикардии. В то же время УОК в покое у спортсменов был достоверно выше, чем в группе здоровых юношей. Эти результаты свидетельствуют о большей экономичности и эффективности работы сердца у пловцов. После отказа от нагрузки оказалось, что все изучаемые показатели достоверно различались относительно фона примерно одинаково без статистических межгрупповых различий. Только ДАД после отказа от нагрузки у пловцов практически не изменялся по сравнению с фоном, а у юношей спортсменов статистически значимо понижался.

Таблица 1. Показатели сердечно-сосудистой системы у юношей спортсменов и пловцов до и после максимальной нагрузки.

Показатели	Уровень подготовленности	
	Занимающиеся физкультурой (n = 103)	Квалифицированные пловцы (n = 64)
ВИК	7,0 (-4,8;13,3)	4,2 (-6,7;15,5)
ЧСС фон, уд./мин	71,3±8,1 ▲	67,2±7,7
ЧСС отказ, уд./мин	194,2±7,2*	192,6±6,6*
САД, мм рт.ст., фон	127,3±9,0	130,1±8,5
САД, мм рт.ст., отказ	178,9±18,2*	184,4±19,5*
ДАД, мм рт.ст., фон	67,9±8,2	64,5±7,5

ДАД, мм рт.ст., отказ	61,3±16,5* ▲	67,4±10,9
УОК, мл, фон	72,6±10,6▲	77,9±8,1
УОК, мл, отказ	107,9±20,5*	104,2±14,1*
МОК, л/мин, фон	5,1±0,8	5,2±0,7
МОК, л/мин, отказ	20,9±4,0*	20,1±2,7*

Примечание. Здесь и в таблице 2. статистически значимые отличия относительно: ▲ – пловцов; * – фона.

Отсутствие различий в реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку объясняется тем, что у пловцов ключевые эргометрические показатели результативности тестирования (преодоленное расстояние и выполненная работа на тредбане, достигаемая скорость полотна тредбана во время анаэробного порога и отказа) были достоверно выше, чем у студентов. Только кистевая сила рук и потеря массы тела после нагрузки не различались между группами обследуемых (табл. 2).

Таблица 2. Эргометрические показатели результатов ступенчатой тредбанометрии до отказа у юношей неспортсменов и пловцов.

Показатели	Уровень подготовленности студентов	
	Занимающиеся физкультурой (n = 103)	Квалифицированные пловцы (n = 64)
Сила рук, кг	47,3±6,8	48,9±6,3
Пройденное расстояние, м	2894±858▲	3621±946
Суммарная мышечная работа, кг*км	217±69▲	261±66
Скорость тредбана при АнП, км/ч	9,5±1,3▲	10,7±1,6
Скорость при отказе, км/ч	12,1±1,5▲	13,4±1,4
Потеря массы тела, %	0,8±0,5	0,7±0,3

Заключение. Спортсмены в покое имели более экономный режим функционирования сердца (меньшая ЧСС при более высоком УОК), а при выполнении нагрузки превосходили здоровых юношей по эргометрическим показателям и физической работоспособности при одинаковой физиологической «цене», что в совокупности свидетельствует о более высоких функциональных резервах пловцов по сравнению со студентами-неспортсменами.

Список литературы

1. Айзман Р.И. Современные представления о здоровье и критерии его оценки. *Сибирский педагогический журнал*. 2012; 9:85-90.
2. Приходько А.Ю., Головин М.С., Трифанов Е.Ю., Айзман Р.И. Показатели сердечно-сосудистой системы и биохимический профиль юношей разных соматотипов на различных этапах нагрузочного тестирования. *Человек. Спорт. Медицина*. 2024;24(1):25–32. DOI: 10.14529/hsm240103
3. Головин М.С. Айзман Р.И. Физиологические и биохимические показатели, характеризующие физическую работоспособность при нагрузочном тестировании на тредбане и велоэргометре. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;22(1):14–21. DOI: 10.14529/ hsm220102
4. Козлов А.В., Якушкин А.В., Андреев Р.С., Ваваев А.В., Юриков Р.В., Сонькин В.Д. Метод определения анаэробного порога по динамике ЧСС в процессе работы

- и восстановления при выполнении теста нарастающей мощности до отказа. *Физиология человека*. 2019; 45(2):78–86. DOI: 10.1134/S0362119719020038
5. Баянкина Д.Е., Князева Ю.А., Смокотнина И.М. Некоторые методические и практические аспекты определения анаэробного порога. *Известия Тульского государственного университета. Физическая культура. Спорт*. 2021; 2:56–61. DOI:10.24411/2305-8404-2021-10208

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АЗОТА В ИЗМЕНЕНИЯХ МЕХАНИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ ГЛАДКИХ МЫШЦ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫС С ИММОБИЛИЗАЦИОННЫМ СТРЕССОМ

М.А. Пшемыский *, И.О. Хоменко, С.В. Гусакова

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия*

e-mail: pshemyskiy.ma@ssmu.ru

Ключевые слова: стресс, легочная артерия, вазоконстрикция, активные формы кислорода.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) - одна из ведущих причин заболеваемости, последующей инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно от ССЗ умирают 17,9 млн. человек. К основным факторам, способствующим развитию патологий сердечно-сосудистой системы, относятся разнообразные стрессовые воздействия - как физические, так и психологические [1]. Неспецифическая реакция организма на стресс во многом проявляется психовегетативным синдромом, ключевым звеном которого является активация симпатической нервной системы [2]. Стресс представляет собой комплекс реакций на раздражители, нарушающие нормальный гомеостаз, и выступает универсальным механизмом адаптации к изменяющимся условиям среды [1]. Сосудистое русло - одна из первых систем-мишеней стресса. Показано, что решающую роль играют изменения в микроциркуляции. Адаптация к стрессорам затрагивает различные системы организма, а дыхание, трофика и функции органов напрямую зависят от функционального состояния и структурной целостности артериол, капилляров и венул [3]. Тем не менее требуется дальнейшее изучение влияния стрессоров на сосудистую систему большого и малого кругов кровообращения, в частности на сократительную активность лёгочной артерии.

Цель. Изучить влияние активных форм кислорода и азота на механическое напряжение гладких мышц легочной артерии крыс в условиях иммобилизационного стресса.

Материалы и методы. Исследование проводили тензометрическим методом на сегментах легочной артерии самок крыс линии Wistar. Стресс моделировали 24-часовой иммобилизацией особей в спинном положении. Для обездвиживания применяли пластиковые хомуты, фиксирующие передние и задние лапы. Такой метод ограничивал двигательную активность без причинения физической боли, но вызывал выраженный эмоциональный стресс. После снятия иммобилизации животным в течение часа возвращали возможность свободно двигаться и пить воду для восстановления водного баланса. Степень выраженности эмоционального стресс-ответа определяли по наличию ключевых компонентов триады Селье: атрофии тимуса и селезенки, увеличения надпочечников и возникновения желудочных изъязвлений. Параллельно, для объективной оценки стресса, измеряли содержание кортикостерона в сыворотке крови. По завершении воздействия сосудистые сегменты извлекались и анализировались на предмет их сократительной

активности под влиянием различных концентраций фенилэфрина (0,01–100 мкМ), нитропрусида натрия (0,01–100 мкМ) и перекиси водорода (0,01–100 мкМ).

Результаты. В условиях иммобилизационного стресса происходило достоверное снижение амплитуды фенилэфрин-индуцированного сокращения сегмента легочной артерии крысы в концентрациях 1-100 мкМ, по сравнению с контрольным сокращением. Для исследования роли оксида азота в механизмах регуляции сократительной активности гладких мышц крыс с иммобилизационным стрессом использовали аппликацию нитропрусида. В результате исследования были выявлены статистически значимые отличия действия нитропрусида натрия у интактных крыс и крыс, у крыс, подвергшихся 24-му стрессу, наблюдается менее выраженная вазорелаксация. Для исследования действия активных форм кислорода использовали раствор перекиси водорода. В этом случае значимые отличия наблюдались лишь при действии 100 мкМ перекиси водорода, у крыс, подвергшихся 24-му стрессу, наблюдается менее выраженная вазорелаксация.

Заключение. Проведенные нами исследования показали, что 24-часовое воздействие иммобилизационного стресса приводит к снижению фенилэфрин-индуцированной сократительной активности сегментов лёгочной артерии крысы по сравнению с контролем. При этом у животных, подвергшихся стрессу, отмечается ослабление вазорелаксирующего эффекта перекиси водорода в концентрации 100 мкМ относительно контрольных значений. Кроме того, стресс сопровождается уменьшением эндотелий-независимой релаксации в ответ на нитропруssid натрия по сравнению с интактной группой

Список литературы.

1. Гуцол Л. О., Гузовская Е. В., Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. СТРЕСС (ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ) // *Байкальский медицинский журнал.* - 2022. - № 1 (1). - С. 70–80.
2. Эбзеева Е. Ю., Остроумова О. Д., Миронова Е. В., Долдо Н. М. Психологический стресс и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Клинический случай* // *Медицинский совет.* - 2022. - № 16 (23). - С. 110–116.
3. Мальцева Н.Г., Кравцова И.Л. Влияние стрессорных факторов на состояние сосудов микроциркуляторного русла сердца крыс // *Проблемы здоровья и экологии.* 2013. №3 (37).

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКЗОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДОКСОРУБИЦИНА: АНАЛИЗ РАЗМЕРОВ, ЗАРЯДА И СТАБИЛЬНОСТИ

П.А. Пыхтина*, М.В. Кобзев, С.Р. Адешелидзе, Н.Н. Диденко

*ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Россия
e-mail: polya.vorobushek.99@bk.ru*

Ключевые слова: доксорубин, экзосомы, метод замораживания/оттаивания, ζ-потенциал.

Введение. Физико-химические характеристики экзосомальных препаратов оказывают существенное влияние на их биораспределение и терапевтическую эффективность [1].

Цель. Комплексная характеристика экзосомальных препаратов доксорубина по размерам, поверхностному заряду и стабильности при различных условиях хранения.

Материалы и методы. Экзосомы, нагруженные доксорубином, получали методом замораживания/оттаивания [2]. Размер частиц и полиморфность анализировали методом динамического рассеяния света на приборе Zetasizer Nano ZS [3]. ζ-Потенциал определяли методом лазерной доплеровской велосиметрии [4]. Стабильность препаратов оценивали при хранении в фосфатном буфере при +4°C и -80°C в течение 30 суток [5].

Результаты. Полученные экзосомальные препараты доксорубицина характеризовались средним диаметром $125,3 \pm 8,7$ нм с индексом полиморфности $0,18 \pm 0,03$. ζ -Потенциал составил $-28,4 \pm 2,1$ мВ, что свидетельствует о хорошей коллоидной стабильности препаратов. При хранении при $+4^\circ\text{C}$ в течение 30 суток сохранялось $85,2 \pm 4,1\%$ исходной концентрации доксорубицина, в то время как при -80°C данный показатель составил $94,7 \pm 3,2\%$.

Заключение. Получены стабильные экзосомальные препараты доксорубицина с оптимальными физико-химическими характеристиками. Установлено, что замораживание при -80°C обеспечивает лучшую сохранность препаратов в течение 30 суток. Высокое значение ζ -потенциала ($-28,4$ мВ) свидетельствует о хорошей стабильности полученных нанопрепаратов.

Список литературы

1. Hwang D.W., Jo M.J., Lee J.H., Kang H., Bao K., Hu S., Baek Y., Moon H.G., Lee D.S., Kashiwagi S., Henary M., Choi H.S. Chemical modulation of bioengineered exosomes for tissue-specific biodistribution. *Adv. Ther. (Weinh)*. 2019;2(11):1900111. DOI:10.1002/adtp.201900111.
2. Tian Y., Li S., Song J., Ji T., Zhu M., Anderson G.J., Wei J., Nie G. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy. *Biomaterials*. 2014;35(7):2383–2390. DOI:10.1016/j.biomaterials.2013.11.083.
3. Huang L.H., Rau C.S., Wu S.C., Wu Y.C., Wu C.J., Tsai C.W., Lin C.W., Lu T.H., Hsieh C.H. Identification and characterization of hADSC-derived exosome proteins from different isolation methods. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(15):7436–7450. DOI:10.1111/jcmm.16775.
4. Midekessa G., Godakumara K., Ord J., Viil J., Lättekivi F., Dissanayake K., Kopanchuk S., Rinken A., Andronowska A., Bhattacharjee S., Rinken T., Fazeli A. Zeta potential of extracellular vesicles: toward understanding the attributes that determine colloidal stability. *ACS Omega*. 2020;5(27):16701–16710. DOI:10.1021/acsomega.0c01582.
5. Wu J.Y., Li Y.J., Hu X.B., Huang S., Xiang D.X. Preservation of small extracellular vesicles for functional analysis and therapeutic applications: a comparative evaluation of storage conditions. *Drug Deliv.* 2021;28(1):162–170. DOI:10.1080/10717544.2020.1869866.

МРТ-ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ МИЕЛИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 НА МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

А.Ц. Ранзаева ^{1*}, М.М. Шадрина ¹, А.Е. Акулов ², Д.А. Тур ², М.Ю. Ходанович ¹

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск,
Россия

² Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия
e-mail: ranzaevaa@yandex.ru

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, МРТ, макромолекулярная протонная фракция, миелин, мыши C57BL/6.

Введение. Сахарный диабет 1 типа (СД1) является хроническим метаболическим заболеванием и остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, что обусловлено не только его растущей распространенностью, но и широким спектром системных осложнений, включая поражение центральной нервной системы. Одним из таких осложнений является диабетическая энцефалопатия (ДЭ), развивающаяся в результате продолжительной гипергликемии, вызванной диабетом. ДЭ характеризуется нейрофизиологическими и структурными дефектами в мозге, сопровождающимися

различной степенью когнитивной дисфункции [1]. Эти нарушения могут быть вызваны повреждением миелина, ключевого компонента ткани мозга для быстрой и эффективной передачи нервных импульсов, под воздействием воспаления и окислительного стресса, вызываемых гипергликемией [2]. В данной работе впервые проведена количественная оценка содержания миелина в головном мозге мышей с СД1 с помощью МРТ метода быстрого картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ). С биофизической точки зрения МПФ определяется как отношение концентрации пула протонов с характеристиками твердотельной фазы к общей концентрации протонов [3]. В отличие от большинства МРТ методов, МПФ характеризуется высокой корреляцией с содержанием миелина и позволяет изучать миелинизацию не только в белом, но и в сером веществе [4]. В настоящем эксперименте исследовано содержание миелина в нескольких структурах мозга, причем у животных обоих полов, что крайне важно для модели СД1, поскольку имеются данные о зависимости этого заболевания от пола пациента [5].

Цель. Изучить изменение содержания миелина в структурах белого и серого вещества головного мозга на модели СД1 у мышей с применением МРТ метода количественного картирования МПФ и с учетом фактора пола.

Материалы и методы. Исследование проведено на мышах линии C57BL/6 в возрасте 8 недель. В контрольную группу входили 16 особей (8 самцов, 8 самок), в группу «диабет» – 15 особей (7 самцов, 8 самок). Животные получены и содержались на базе SPF-вивария ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Фармакологическая модель СД1 реализована путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 150 мкг/кг. По истечении месячной гипергликемии мышам проводили сканирование головного мозга на магнитно-резонансном томографе Bruker 11,7 Тл по протоколу МПФ. Оценка количественного содержания миелина осуществлялась на трехмерных картах МПФ с применением программы ImageJ 1.54f в 8 структурах белого и серого вещества головного мозга: мозолистое тело, передняя комиссура, внутренняя капсула, древовидное тело мозжечка, кора больших полушарий (БП), каудопутамен, гиппокамп и таламус (рис. 1).

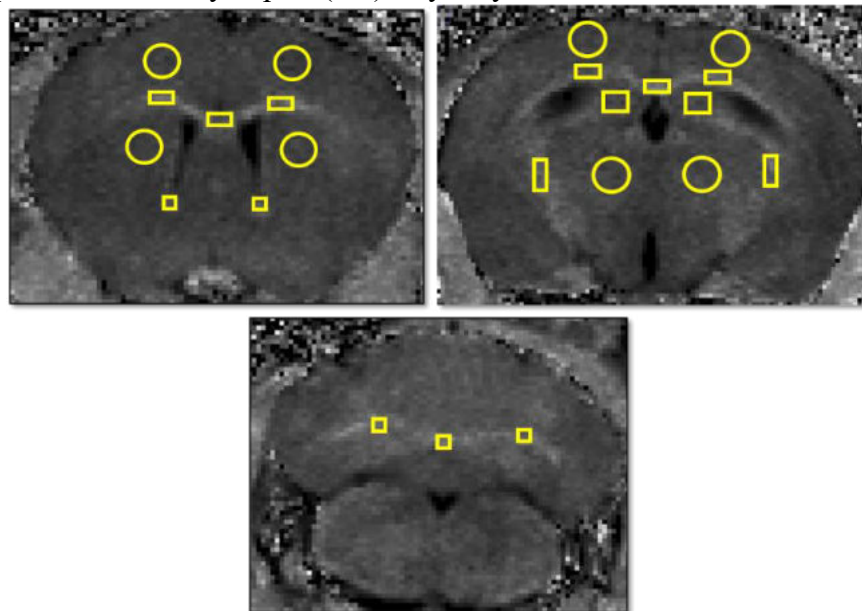


Рисунок 1. Карты МПФ головного мозга мышей с ограниченными участками

Статистическая обработка данных выполнялась в приложении Statistica 10.0 с использованием анализа General Linear Models (GLM) и последующим post-hoc анализом и применением критерия Fisher LSD для выяснения значимости различий между группами. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В результате анализа количественных данных карт МПФ выявлены значимые региональные различия между контрольными и «диабетными мышами» в трех структурах мозга (рис. 2). В древовидном теле наблюдается понижение МПФ на 5,6% у мышей с диабетом по сравнению с контролем ($p < 0,001$). В каудопутамене ($p < 0,001$) и

гиппокампе ($p<0,001$) выявлено повышение содержания миелина на 4% у мышей с диабетом относительно контроля.

Анализ МПФ с учетом пола выявил значимые межгрупповые и региональные различия. Установлено, что самцы с диабетом имеют повышенные значения МПФ ($p<0,01$) в среднем на 2%, однако у самок наблюдается значимое понижение на 1,4% ($p<0,05$) по сравнению с контролем того же пола. В результате сравнения МПФ в структурах мозга самцов с диабетом относительно контрольных самцов обнаружены значимые повышения в мозолистом теле на 1,8% ($p<0,001$), внутренней капсуле на 2,6% ($p<0,05$), коре БП на 2% ($p<0,01$) каудопутамене на 6,8% ($p<0,001$), гиппокампе на 6% ($p<0,001$) и таламусе на 3,4% ($p<0,05$) (рис. 3).

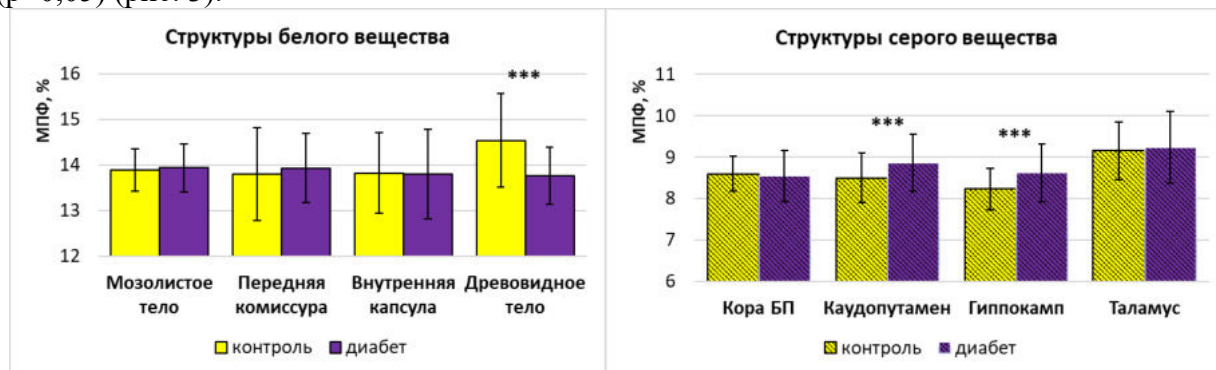


Рисунок 2. Сравнение МПФ мышей с диабетом относительно контроля в структурах белого и серого вещества головного мозга. Примечание: Значимые различия между самцами и самками: *** – $p<0,001$

Понижение МПФ у самцов с диабетом наблюдалось исключительно в древоидном теле на 3,8% ($p<0,001$). Исследование содержания миелина у самок с диабетом относительно контрольных самок показало иные результаты. Диабет вызвал понижение МПФ у самок в мозолистом теле на 1% ($p<0,05$) во внутренней капсуле на 2,7% ($p<0,05$), древоидном теле мозжечка на 7,5% ($p<0,001$) и коре БП на 2,9 ($p<0,001$). При этом у самок лишь в гиппокампе обнаружено значимое повышение МПФ ($p<0,01$) на 3,4%.

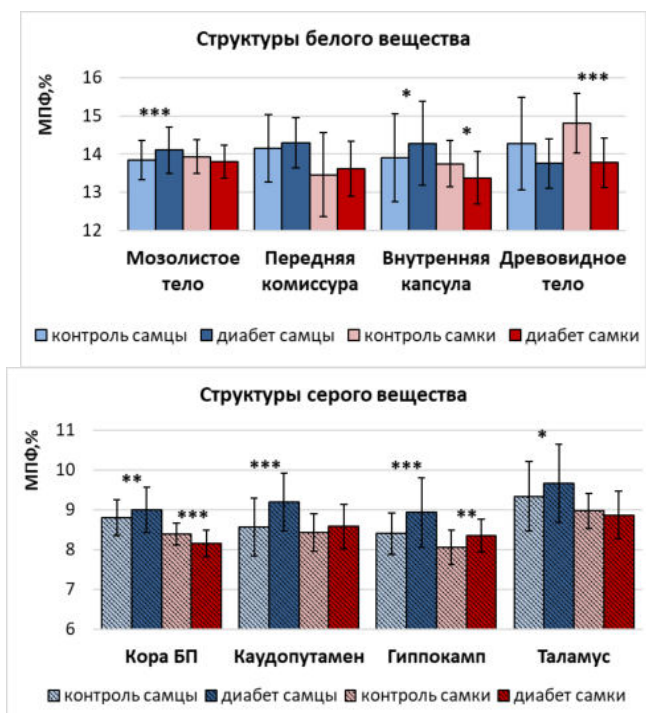


Рисунок 3. Сравнение МПФ самцов и самок с диабетом относительно контроля в структурах белого и серого вещества головного мозга

Примечание: Значимые различия между самцами и самками: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

Заключение. Вопреки нашим предположениям о том, что диабет вызовет снижение содержания миелина в большинстве исследуемых структур, отчетливое значимое снижение МПФ как у самцов, так и у самок по сравнению с контролем наблюдалось только в одной структуре белого вещества – древовидном теле мозжечка. В структурах серого вещества, напротив, обнаружено значимое повышение МПФ для группы с диабетом по сравнению с контролем. Большинство исследований связывают диабет с демиелинизацией вследствие воспаления и окислительного стресса [2]. В то же время на сходной модели СД1 у крыс методом электронной микроскопии показано увеличение площади аксонов и толщины миелина миелинизированных волокон из-за отека мозга, набухания и нарушений олигодендроцитов [6]. Вероятно, эти изменения в большей степени проявляются для слабо миелинизированных волокон серого вещества, но почти не отражаются на плотной структуре белого вещества. Отек ведет к разбавлению фракции макромолекулярных протонов и завышению усредненных значений МПФ в сером веществе. Полученные результаты демонстрируют выраженные половые различия влияния СД1 на МПФ. У самцов с диабетом относительно самцов контроля наблюдается значимое повышение МПФ в большинстве исследованных структур, кроме древовидного тела и передней комиссуры. У самок с диабетом, напротив, выявлено значимое понижение МПФ во внутренней капсуле, древовидном теле и коре БП, а повышение только в гиппокампе. Согласно данным литературы, мужской пол является фактором риска развития диабета [5], а введение прогестерона самцам крыс нормализует продукцию миелина в сходной модели [7]. Вероятно, снижение МПФ у самок обусловлено только нарушением продукции миелина олигодендроцитами, в то время как у самцов, кроме снижения продукции миелина, развивается отек, существенно изменяющий его структуру. Подтверждение или опровержение этого предположения может быть получено только с помощью дальнейших гистологических исследований. Полученные результаты демонстрируют существенное влияние СД1 на содержание миелина в головном мозге мышей, зависимое от пола. Сочетание неинвазивных МРТ методов оценки миелина с гистологией помогут лучше понять динамику изменений миелина при диабете и послужит основой для диагностики важных патологических изменений мозга при этом заболевании.

Список литературы

1. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. Vol. 29, *Endocrine Reviews*. 2008.
2. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Diabetes [Internet]*. 2024 Oct 1 [cited 2025 Oct 14];16(10):e70014. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11494684/>
3. Yarnykh VL. Time-efficient, high-resolution, whole brain three-dimensional macromolecular proton fraction mapping. *Magn Reson Med [Internet]*. 2016 May [cited 2025 Jun 16];75:2100–6.: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mrm.25811>
4. Khodanovich MY, Sorokina I V., Glazacheva VY, Akulov AE, Nemirovich-Danchenko NM, Romashchenko A V., et al. Histological validation of fast macromolecular proton fraction mapping as a quantitative myelin imaging method in the cuprizone demyelination model. *Sci Rep*. 2017;7.
5. Gale EAM, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia [Internet]*. 2001 [cited 2025 Oct 14];44(1):3–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11206408/>
6. Hernández-Fonseca JP, Rincón J, Pedrañez A, Viera N, Arcaya JL, Carrizo E, et al. Structural and Ultrastructural Analysis of Cerebral Cortex, Cerebellum, and Hypothalamus from Diabetic Rats. *Exp Diabetes Res [Internet]*. 2009 [cited 2025 Oct 14];2009:329632. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2756466/>
7. Cermenati G, Giatti S, Audano M, Pesaresi M, Spezzano R, Caruso D, et al. Diabetes alters myelin lipid profile in rat cerebral cortex: Protective effects of dihydroprogesterone. *J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]*. 2017 Apr 1 [cited 2025 Oct 14];168:60–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2816729/>

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Е.В. Рубцова², Е.В. Жданова^{1,2}, Н.А. Курлович¹, Е.Г. Костоломова¹

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
e-mail: Relena1976@rambler.ru

Ключевые слова: постковидный синдром, иммунограмма, лимфоциты.

Введение. Часть пациентов, перенесших острый период COVID-19 с завершённой репликацией SARS-CoV-2, длительное время не возвращаются к изначальной физической активности и не отмечают полного выздоровления. Более того, в постковидном периоде (ПКП) нередко манифестируют различные заболевания или прогрессируют имеющиеся [1]. Состояние после COVID-19 (Post COVID-19 condition, unspecified) внесено в Международный классификатор болезней МКБ-10 (U09.9) как постковидный синдром (ПКС): U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточнённое». Учитывая глубокую иммунную дисрегуляцию во время острой инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [2, 3], возможно предположить её роль и при формировании ПКС.

Цель. Оценить показатели иммунного статуса у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 62 пациента (19 мужчин и 43 женщины) в возрасте $45,9 \pm 13,7$ лет, перенесшие COVID-19-инфекцию. Все обследованные не имели прививки от SARS-CoV-2 и перенесли заболевание естественным путем. Все пациенты имели признаки ПКС спустя 1-15 месяцев после перенесённой COVID-19-инфекции. Поствоспалительная астения проявлялась сохраняющейся выраженной общей слабостью на протяжении длительного времени после купирования острого COVID-19. Пациенты с ПКС не имели соматических заболеваний, которые могли спровоцировать или усугубить общую астенизацию. Все лабораторные исследования проводились не позднее, чем через 6 ч после взятия крови. Клинический анализ крови выполняли с использованием гематологического анализатора Mindray BC-2800 («Hemalight 1270», США). Иммунофенотипирование клеток проводили с помощью многоцветной проточной цитометрии с использованием проточного цитометра CytoFlex S («Beckman Coulter», США). Данные проточной цитометрии анализировали с использованием программного обеспечения Kaluza v2.1 («Beckman Coulter», США). В качестве контроля использованы результаты анализа образцов крови 25 практически здоровых доноров (11 мужчин и 15 женщин). Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 7.0 («StatSoft», США) и GraphPad Prism 8 («GraphPad software Inc.», США). Различия между группами анализировали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты. Для пациентов с ПКС в течение 2-6 месяцев после острого периода COVID-19-инфекции были характерны более низкие значения общего количества лейкоцитов за счёт сокращения гранулоцитарной популяции. В 32% случаев выявлены нетяжелые лейкопении. Восстановление числа лейкоцитов зафиксировано через полгода, однако количество нейтрофилов достигло контрольных значений только через год. Абсолютное значение лимфоцитов при ПКС не отличалось от показателей здоровых лиц, однако изменялся их популяционный состав. Содержание В-клеток (CD19⁺) в периферической крови у пациентов с ПКС было достоверно ниже, чем у здоровых лиц, а в период 3-12 месяцев было низким и абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3⁺). Уменьшение объёма субпопуляций Т-хелперов (CD4⁺) выявлялось в течение всего периода наблюдения, а цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) – в течение первого полугодия. С подавлением В- и Т-клеточного иммунитета связано значительное учащение вирусных и

бактериальных инфекций у пациентов с ПКС. Характерными особенностями иммунограммы во все периоды ПКС явилось возрастание объемов субпопуляций дубль-позитивных лимфоцитов ($CD4^+CD8^+$) и регуляторных хелперов с супрессорной функцией ($CD3^+CD4^+CD25^{hi}CD27^{lo}$), а также достоверно более высокие значения количества ТНК ($CD3^+CD56^+$) и НК-клеток ($CD3^-CD56^+$). Если спустя год количество ТНК-клеток нормализовалось, то НК-клетки имели высокие значения на протяжении всего периода наблюдения. Анализ корреляционных взаимосвязей между различными лимфоцитами показал дисбаланс иммунной системы при ПКС. У здоровых лиц выявлено самое большое число корреляционных связей у клеток с фенотипом $CD3^+CD4^+CD25^{hi}CD27^{lo}$ с другими популяциями лимфоцитов, что подтверждает их регуляторную функцию: они тесно связаны с количеством лимфоцитов ($r=0,9$), $CD3^+$ ($r=0,8$), $CD4^+$ ($r=0,8$), $CD8^+$ ($r=0,8$), $CD19^+$ ($r=0,7$), а также с $CD3^-CD56^+$ ($r=0,7$), дубль-позитивными клетками ($r=0,7$) и активированными Т-хелперами ($CD3^+CD4^+CD38^+HLADR^+$). Однако в первые 6 месяцев при ПКС все эти взаимосвязи полностью утрачиваются и только спустя полгода восстанавливаются их связи с $CD3^+$ ($r=0,7$) и с цитотоксическими Т-лимфоцитами ($CD8^+$). Что касается дубль-позитивных лимфоцитов ($CD4^+CD8^+$), если в контрольной группе установлены их взаимосвязи с общим количеством лимфоцитов ($r=0,7$), $CD3^+$ ($r=0,7$) и $CD4^+$ ($r=0,7$), то на фоне ПКС в период 2-6 месяцев эта популяция существует автономно, в течение 6-12 месяцев выявлена ее связь только с В-клетками ($r=0,8$), а позже на фоне восстановления взаимодействий, характерных для здоровых лиц, формируется взаимосвязь с НК-клетками ($r=0,8$). Пул $CD4^+CD8^+$ является довольно гетерогенным [4]. Возможно, что на ранних этапах ПКС этот пул представлен незрелыми клетками, а в последующем, учитывая их связь с $CD3^-CD56^+$, среди них преобладают лимфоциты, выполняющие цитотоксическую и подавляющую функции, а также обладающие аутоагрессивными свойствами [5, 6]. НК-клеткам, по-видимому, принадлежит особая роль в формировании ПКС. У здоровых лиц их количество тесно связано только с регуляторными Т-хелперами ($CD3^+CD4^+CD25^{hi}CD27^{lo}$) ($r=0,7$). В течение 2-3 месяцев ПКС эта связь теряется; а с 3 по 6 месяцы выявляется их взаимосвязь с количеством лимфоцитов ($r=0,7$), $CD3^+$ ($r=0,7$) и $CD8^+$ ($r=0,7$); с 6 по 12 месяцы – с $CD4^+$ ($r=0,7$), а через год число этих клеток тесно коррелирует не только с регуляторными Т-хелперами ($r=0,8$), но и с $CD3^+$ ($r=0,9$), $CD4^+$ ($r=0,7$), $CD8^+$ ($r=0,9$), а также с $CD4^+CD8^+$ ($r=0,8$). Минимальное количество корреляционных связей между различными популяциями лимфоцитов, свидетельствующее об отсутствии закономерных межклеточных взаимодействий, а также утрата супрессорных эффектов регуляторных клеток характерны для 2-12 месяцев ПКС. В ранние сроки ПКС нарушение межклеточных взаимосвязей сопровождается неуправляемым синтезом цитокинов [7], что обуславливает астенизацию и развитие поствоспалительных проявлений, в частности перикардитов, анемии, изолированной артралгии и артрита. Увеличение численности популяций НК-клеток и формирование ими спустя 3 месяца новых межклеточных связей, не характерных для здоровых лиц, что сохраняется и на фоне восстановления большинства межклеточных взаимодействий на сроке 12-15 месяцев, лежит в основе изменения клинической симптоматики ПКС. Начиная с третьего месяца, наряду с астенизацией, у пациентов начинают формироваться различные синдромы, являющиеся следствием дистрофических, фиброзирующих и аутоиммунных процессов. Кардиологический синдром проявляется в виде миокардиодистрофий, комплексных нарушений сердечного ритма, а также прогрессирования атеросклероза. Если в первые 6 месяцев после выздоровления от COVID-19 случаи аллергии были единичными, то спустя полгода они значительно участились и проявлялись в виде кожного зуда, крапивницы, а также изменений цвета кожи в виде пятен различного цвета. В период 12-15 месяцев у нескольких пациентов впервые проявился бронхообструктивный синдром. Спустя 6 месяцев дебютировали или быстро прогрессировали имеющиеся в доковидном периоде остеоартриты с деструкцией хрящевой ткани вплоть до развития асептического некроза.

Заключение. В основе формирования ПКС лежит дисбаланс иммунной системы. Исчезновение супрессорного влияния регуляторных Т-хелперов в ранние сроки ПКП способствует рассогласованному функционированию иммунных клеток, неконтролируемому синтезу цитокинов и поствоспалительным проявлениям в клинической картине. Увеличение объема популяции НК-клеток и, начиная с третьего месяца, их взаимодействие с другими иммунocyтами сопровождается клиническими признаками повреждения тканей.

Список литературы

1. Varghese J., Sandmann S., Ochs K. et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-021-91270-8.
2. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Тотолян А.А. Т-хелперы и их клетки- мишени при COVID-19. *Инфекция и иммунитет.* 2022; 12(3):409–426. doi: 10.15789/2220-7619-THC-1882
3. Свищевская Е.В., Коновалова М.В., Садыков В.Ф., Пырегов А.В., Полтавцева Р.А. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при COVID-19. *Медицинская иммунология.* 2023;25(1):155-166. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-SCO-2552>
4. Overgaard N.H., Jung J.-W., Steptoe R.J., Wells J.W. CD4⁺/CD8⁺ double-positive T cells: more than just a developmental stage? *J. Leukoc. Biol.* 2015;97(1):31-8. doi: 10.1189/jlb.1RU0814-382.
5. Parel Y., Chizzolini C. CD4⁺ CD8⁺ double positive (DP) T cells in health and disease. *Autoimmun Rev.* 2004;3(3):215-20. doi: 10.1016/j.autrev.2003.09.001.
6. Volkers S.M., Meisel C., Terhorst-Molawi D. et al. Clonal expansion of CD4⁺CD8⁺ T cells in an adult patient with Mycoplasma pneumoniae-associated Erythema multiforme majus. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021;17(1):17. doi: 10.1186/s13223-021-00520-x.
7. Жданова Е.В., Рубцова Е.В., Костоломова Е.Г. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома // *Бюллетень сибирской медицины.* 2024; 23(2). С.46-54. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-46-54>

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО
МЕТАБОЛИЗМА ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

М.М. Рябов*, К.Н. Ефремов, Е.Ю. Юрасова, П.Ю. Мосунова, Я.А. Усанов
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Ярославль, Россия
e-mail: mihail_ryabov@mail.ru

Ключевые слова: микроциркуляция крови, окислительный метаболизм, рак прямой кишки, лазерная доплеровская флоуметрия, портативный анализатор

Введение. В России и в мире с каждым годом растет распространенность онкологических заболеваний. Злокачественные новообразования сопровождаются нарушениями обмена веществ, гемостаза, микроциркуляторного кровообращения [1]. Рак прямой кишки, входя в первую тройку неоплазий по распространенности в мире, также отличается нарастающей заболеваемостью, высокой частотой поздней диагностики и развития осложнений [2; 3]. В настоящее время одним из доступных «окон» в систему микроциркуляции является кожный кровоток, который может быть изучен с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [4; 5].

Цель. Изучение показателей микроциркуляции крови и окислительного метаболизма у пациентов с диагнозом рак прямой кишки до начала противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования 33 пациентов (20 женщин и 13 мужчин) с диагнозом рак прямой кишки, которые находились в стационаре

Ярославской областной клинической онкологической больницы в 2025 году. Средний возраст больных составил $61,2 \pm 10,5$ лет. Все пациенты имели верифицированную аденокарциному прямой кишки, наиболее часто умереннодифференцированную – 16 (48,5%). Наиболее распространенный вариант стадии процесса была 2 – у 11 (33,3%) пациентов. Критерием исключения стала инкурабельная диссеминация опухоли. Всем пациентам при поступлении в стационар выполнена ЛДФ с флуоресцентной спектроскопией кофермента никотинадениндинуклеотида (НАДН), биомаркера окислительного метаболизма, в течение 10 минут в положении лежа в первой половине дня при температуре в помещении $21-24^{\circ}\text{C}$ после получасового покоя. Для исследования выбраны следующие анатомические области: передняя поверхность средней трети левого предплечья, передняя поверхность средней трети правого предплечья, ладонная поверхность 3 пальца левой кисти, ладонная поверхность 3 пальца правой кисти. Измерения проводились последовательно с использованием портативного анализатора микроциркуляции крови ЛАЗМА ПФ (НПП «ЛАЗМА», Россия). Регистрировали показатель микроциркуляции крови (ПМ), его коэффициент вариации (K_v) и стандартное квадратическое отклонение (σ), уровни нутритивного кровотока ($M_{\text{нутр}}$) и шунтового кровотока ($M_{\text{шунт}}$), максимальные амплитуды колебаний в эндотелиальном ($A_{\text{э}}$), нейрогенном ($A_{\text{н}}$), миогенном ($A_{\text{м}}$), дыхательном ($A_{\text{д}}$) и сердечном ($A_{\text{с}}$) диапазоне. Уровень оксидативных процессов в тканях изучали путем анализа амплитуды флуоресценции НАДН ($A_{\text{НАДН}}$) и показателя окислительного метаболизма (ПОМ). Для показателей ПМ и $M_{\text{нутр}}$ дополнительно рассчитывали коэффициент асимметрии по формуле: $K_{\text{ас}} = 100\% \times 2\Delta M / (M_1 + M_2)$, где $\Delta M = M_1 - M_2$; индексами 1 и 2 обозначены значения показателей, измеренных справа и слева. При получении отрицательной разницы ее значение принималось в расчёт по модулю. Клинически значимым считали $K_{\text{ас}} > 20\%$. В качестве референсных значений использовали данные, представленные в программном обеспечении для анализатора «ЛАЗМА ПФ» для измерений на предплечье и пальцах рук в возрастной группе 51 год и старше. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Статистическую обработку полученных результатов проводили в программах MS Excel 2010 (Microsoft, США) и STATISTICA 13.0 (StatSoft, США). Значения количественных показателей представляли в виде средних величин и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для определения статистической значимости различий измеренных параметров использовали критерий Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. ПМ, измеренный на предплечье, справа и слева был несколько ниже нормы. На правой верхней конечности эта разница была более заметной – $26,0\%$ (табл. 1). При вычислении $K_{\text{ас}}$ средняя разница между сторонами составила $15,88 \pm 5,10\%$. $M_{\text{нутр}}$ на левом предплечье был на $37,9\%$ выше, чем на правом ($p = 0,11$), при вычислении $K_{\text{ас}}$ получена значимая величина – $34,6 \pm 3,36\%$. σ и K_v при измерении на предплечье с каждой стороны не имели отклонений от нормы и практически не отличались между собой. При анализе ПМ на пальцах рук выявлено, что он находился в пределах референсных значений. $K_{\text{ас}}$ составил в среднем $5,22 \pm 1,70\%$. K_v и σ превышали верхнюю границу нормы на $44,3\%$ и $63,0\%$ соответственно. В количественных значениях на разных руках показатели были практически идентичны ($p > 0,05$). $M_{\text{нутр}}$ на 3 пальце кисти справа и слева превышали норму более, чем в 2 раза. Асимметрия данного показателя при сравнении сторон не была существенной – $K_{\text{ас}} < 20\%$ (табл. 1).

При анализе амплитудно-частотного спектра выявлено, что на левом предплечье амплитуды колебаний всех диапазонов находились в пределах нормы. На правом предплечье амплитуды эндотелиальных, нейрогенных, миогенных и дыхательных осцилляций были ниже нормы. Для $A_{\text{э}}$, $A_{\text{м}}$ и $A_{\text{д}}$ получены статистически значимые различия с противоположной стороной ($p = 0,034$, $p = 0,027$ и $p = 0,049$ соответственно). При анализе соотношения амплитуд выявлено, что сердечные осцилляции преобладали над эндотелиальными слева в 2 раза, справа – в 6 раз. Амплитуды эндотелиальных,

нейрогенных и миогенных колебаний имели практически одинаковые численные значения в пределах стороны. При измерении на пальцах рук такой разницы отмечено не было.

Таблица 1. Показатели микроциркуляции крови и окислительного метаболизма у пациентов с диагнозом рак прямой кишки

показатель	левое предплечье	правое предплечье	норма	3 палец левой кисти	3 палец правой кисти	норма
ПМ, пф.ед.	5,68±1,69	4,44±1,28	6-11	19,74±3,10	20,41±3,13	16,8-25,2
σ, пф.ед.	0,50±0,16	0,46±0,07	0,4-0,8	2,19±0,45	2,07±0,51	0,83-1,27
Kv, %	8,67±1,58	10,81±2,34	6,5-15	11,57±1,42	10,97±4,28	3,3-7,6
М нутр, пф.ед.	2,93±1,23	1,82±0,81	1-3,5	11,93±1,96	11,36±4,21	4,2-5,1
М шунт, пф.ед.	3,26±1,34	2,61±0,82	3,4-6,6	7,82±1,71	9,05±1,46	14,7-18
Аэ, пф.ед.	0,21±0,11	0,06±0,001*	0,15-0,25	1,07±0,34	1,15±0,68	0,23-0,35
Ан, пф.ед.	0,20±0,09	0,08±0,02	0,14-0,19	0,97±0,39	1,23±0,59	0,28-0,42
Ам, пф.ед.	0,25±0,10	0,07±0,01*	0,14-0,25	0,96±0,26	1,13±0,54	0,2-0,3
Ад, пф.ед.	0,20±0,07	0,09±0,04*	0,19-0,31	0,70±0,34	0,92±0,33	0,24-0,36
Ас, пф.ед.	0,47±0,19	0,37±0,07	0,23-0,58	1,15±0,55	1,19±0,25	0,43-0,65
А _{НАДН} , отн.ед.	0,83±0,12	0,87±0,09	1-1,3	0,10±0,01	0,30±0,19	0,6-1,7
ПОМ, отн.ед.	2,48±1,55	2,15±1,09	0,4-1,4	36,18±5,78	19,1±5,59	3,6-4,1

* - $p < 0,05$ по сравнению со значением показателя, измеренного в той же области на противоположной конечности.

Амплитуды всех диапазонов находились примерно на одном уровне и были симметричны с некоторым уменьшением величины в диапазоне дыхательных колебаний. По сравнению с нормой на пальцах рук отмечалось двустороннее превышение референсных значений всех амплитуд колебаний. ПОМ отличались высокими значениями, наиболее разница с нормой была выражена на пальцах кистей. Наши результаты согласуются с данными исследования И.А. Тихомировой и соавт., которые также показывают снижение амплитуд колебаний на предплечье в диапазонах основных регуляторных ритмов (Аэ, Ан, Ам, Ад) в сравнении с контрольными значениями на 36%, 53%, 42% и 29% соответственно [6]. Это говорит о повышении микрососудистого тонуса и ухудшении оттока крови из веноулярного отдела системы микроциркуляции крови. В целом же повышение Kv и σ, а также амплитуд колебаний в нескольких диапазонах на коже пальцев рук говорит о повышенном адренергическом тонусе у пациентов, который может быть связан с началом операционного стресса в связи с поступлением в онкологический стационар.

Заключение. У пациентов с диагнозом рак прямой кишки на предплечье основные изменения микроциркуляции крови связаны с уменьшением ПМ и амплитуд колебаний в диапазонах основных регуляторных ритмов. Асимметрия более выражена для нутритивного кровотока, чем для ПМ. На пальцах рук отмечено повышение Kv и σ, а также амплитуд колебаний в нескольких диапазонах, что может быть обусловлено предоперационными стрессовыми реакциями. Значимой асимметрии кровотока на пальцах кистей не выявлено.

Список литературы

1. Tikhomirova I., Petrochenko E., Malysheva Y. Interrelation of blood coagulation and hemorheology in cancer. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2016;64(4): 635-644. DOI: 10.3233/CH-168037.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М. МНИОИ им. П.А.Герцена. 2025;275.
3. Щаева С.Н., Казанцева Е.А., Крюков Н.С. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения осложненного и неосложненного рака прямой кишки. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2025;24(2): 73-80. DOI: 10.37903/vsgma.2025.2.9.

4. Федорович А.А., Королев А.И., Ососков В.С., Саматова К.С., Драпкина О.М. Новые тренды развития направления по неинвазивному исследованию микроциркуляции в коже человека. Описательный обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(6):4412. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4412.
5. Ларичев А.Б., Тихомирова И.А., Рябов М.М., Габибов И.К. Возрастные особенности кожной перфузии в различных отделах передней брюшной стенки по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2024;23(4):78-85. DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-78-85.
6. Тихомирова И.А., Коршунова А.А., Лемехова В.А. Возможности портативных лазерных анализаторов в оценке состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2024;23(4):105-113. DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-105-113.

СТРУКТУРНЫЕ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ

А.А. Савкина^{1*}, Т.В. Степанова, А.Н. Иванов

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов,
Россия

e-mail: sawkina.ange@yandex.ru

Ключевые слова: пародонтит, микроциркуляция, морфологические изменения.

Введение. Система микроциркуляции играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза тканей, что обуславливает как необходимость оценки ее параметров в диагностических целях, так и перспективы создания методов целенаправленной коррекции микрокровотока для улучшения терапевтических подходов. Микроциркуляторное русло опорного аппарата зубов обеспечивает питание тканей с разной структурой, функцией и метаболическими потребностями. Собственная пластинка слизистой десен отличается высокой степенью кровоснабжения. Капилляры десны питаются от сосудов надкостницы альвеолярной кости, при этом артериолы и венулы круговой связки зуба, альвеолярной кости и десен создают многочисленные анастомозы, формируя зубодесневое сплетение в форме «корзины» [1]. Перечисленные особенности объясняют, почему структурные изменения опорного аппарата зубов сопровождаются сдвигами в перфузии десен. По данным систематического обзора 2025 года, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является одним из основных неинвазивных методов оценки кровотока десен, применяемым для решения различных клинических задач [2]. В стоматологии ЛДФ используется как инструмент для прогностической, профилактической и персонализированной пародонтологии, в том числе для диагностики воспалений, оценки регенерации слизистой и костной ткани после операций. Также ЛДФ широко используется в смежных исследованиях, включая оценку эффективности имплантатов и тестирование лекарственных средств на животных моделях [3, 4]. ЛДФ позволяет количественно оценить выраженность гингивита за счёт измерения перфузии: её повышение свидетельствует о прогрессировании воспалительного процесса. Однако с переходом гингивита в пародонтит кровоток десен уменьшается, что усложняет интерпретацию динамических изменений, так как изменения от повышения к снижению перфузии могут иметь разные временные и пространственные особенности. Это также затрудняет анализ эффективности лечения на экспериментальных моделях из-за различий в сроках развития изменений у животных, что критично для микроциркуляции пародонтального комплекса.

Цель - сравнительный анализ параметров микроциркуляции слизистой десен и структурных изменений опорного аппарата зубов на модели экспериментального пародонтита.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 белых крысах, разделённых на две группы: контрольную и экспериментальную. Распределение животных между группами осуществляли методом простой рандомизации. В контрольную группу входили 15 интактных крыс, а в сравнительную — 15 особей с индуцированным экспериментальным пародонтитом. За 10 минут до процедур животным внутримышечно вводили анестетики: «Телазол» («ZoetisInc», Испания) в дозе 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в количестве 1 мг/кг массы тела. Модель экспериментального пародонтита создавали лигатурным методом: на десну в области нижних резцов накладывали полифиламентную нерассасывающуюся нить [5]. Эта зона обеспечивала доступ для нанесения геля и контроля микроциркуляции. Лигатуру снимали на 14-й день. Микроциркуляцию изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии с анализатором «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия) и программой LDF 3.0.2.395. ЛДФ-датчик фиксировали на десне между двумя передними резцами нижней челюсти. В группе с пародонтитом измерения проводили на 14-й день после удаления лигатуры, а также на 21-й и 35-й дни эксперимента. Длительность регистрации сигнала составляла 8 минут. Животных выводили из эксперимента путем передозировки наркотических препаратов. Нижняя челюсть эксплантировалась и фиксировалась в 10% растворе формалина для гистологического анализа. Микроскопический анализ проводился с использованием микровизора проходящего света серии μ Vizo-103 (ООО «ЛОМО ФОТОНИКА», Россия).

Результаты. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии в динамическом наблюдении установлено, что через неделю после снятия лигатуры, перфузия значительно возрастает, увеличиваясь на 37% по сравнению с контролем. В этот период наблюдаются изменения в активации как активных, так и пассивных механизмов регуляции кровотока. Анализ ЛДФ спектров показывает увеличение нормированных амплитуд миогенных, дыхательных и сердечных колебаний. К третьей неделе эксперимента выявляются значимые изменения в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах. На третьей неделе также фиксируются структурные изменения опорного аппарата зубов, проявляющиеся формированием пародонтального кармана, доходящего до альвеолярной перегородки. В собственной пластинке слизистой отмечается выраженный отек и смешанная лейкоцитарная инфильтрация, преимущественно лимфоцитарная, с очагами нейтрофильного компонента. При этом выявляются признаки резорбции альвеолярной кости и врастания соединительной ткани в костную ткань альвеолы. Наблюдается полнокровие сосудов как в маргинальной, так и в альвеолярной частях десен. Гиперемия имеет смешанный характер — отмечается переполнение как артериол, так и венул, при этом вены значительно дилатированы. В отдельных венулах выявляются морфологические признаки замедленного кровотока и нарушения агрегатного состояния крови с формированием агрегатов, иногда в виде «монетных столбиков», а также сепарация крови на плазму и форменные элементы. Таким образом, увеличение перфузии, зарегистрированное ЛДФ, полностью подтверждается структурными изменениями сосудистого русла.

На 5-й неделе эксперимента (три недели после удаления лигатуры) перфузия десен у крыс снизилась до субнормального уровня, упав относительно контроля не более чем на 5%. В спектре ЛДФ отмечается уменьшение нормированных амплитуд пассивных колебаний в дыхательном и кардиальном диапазонах. Гистологически обнаруживается значительная деструкция пародонтального комплекса с формированием глубоких пародонтальных карманов, дно которых иногда располагалось ниже вершины альвеолярных перегородок. При этом фиксируется выраженная резорбция альвеолярных перегородок с проникновением полнокровной соединительной ткани. Тип лейкоцитарной инфильтрации смещается в сторону преимущественно лимфоцитарного с очагами гистиоцитарно-макрофагальной инвазии, в основном периваскулярно. В соединительной ткани собственной пластинки и круговой связки отмечаются выраженные отеки. Сосуды десневых сосочков, маргинальной и альвеолярной десны были расширены, однако в

отличие от наблюдений на третьей неделе эксперимента, они характеризовались неоднородным кровенаполнением. Особое внимание привлекает преобладание расширенных сосудов как артериального, так и венозного типов с уменьшенным кровотоком. Вместе с тем, в области дна пародонтальных карманов и в соединительной ткани, прорастающей в альвеолы, сосуды преимущественно были полнокровными. Таким образом, при прогрессировании экспериментального пародонтита у животных наблюдается снижение кровоснабжения в поверхностных тканях, особенно в собственной пластинке слизистой, что ведет к уменьшению перфузии по данным ЛДФ. В то же время глубоко расположенные сосуды продолжают демонстрировать признаки воспалительной гиперемии.

Заключение. Результаты исследований подтверждают, что изменения перфузии, выявляемые ЛДФ, тесно связаны со структурными изменениями пародонта. Повышение перфузии на ранних этапах экспериментального пародонтита отражает начальные деструктивные процессы и имеет прогностическую ценность, тогда как на поздних стадиях перфузия должна оцениваться вместе с морфологическими исследованиями.

Список литературы.

1. Darsha J, Kahon C, Sachin S S. Gingival Micro Circulation: Nature of Vasculature. *RJDS*. 2023; 15 (2): 1-8. DOI:10.26463/rjds.15_2_21.
2. Rodriguez A, Kripfgans O, Aellos F, et al. Non-invasive and quantitative methods for assessment of blood flow in periodontal and oral soft tissues: a systematic review. *Frontiers in Dental Medicine*. 2025; 6:1587821. DOI:10.3389/fdmed.2025.1587821.
3. Katz M S, Ooms M, Winnand P, et al. Evaluation of perfusion parameters of gingival inflammation using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry– a prospective comparative clinical study. *BMC Oral Health* 23. 2023: 761. DOI:10.1186/s12903-023-03507-9.
4. Орехова Л.Ю., Бармашева А.А. Допплеровская флоуметрия как инструмент предиктивной, профилактической и персонализированной стоматологии. *Журнал ЕРМА* 4. 2013. DOI:10.1186/1878-5085-4-21.
5. Ionel A, Lucaciu O, Moga M, et al. Periodontal disease induced in Wistar rats - experimental study. *HVM Bioflux*. 2015; 7 (2): 90-95.

ДИСФУНКЦИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ВЫЗЫВАЕТ
ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ УСИЛЕНИЕ ВОЗБУЖДАЮЩЕЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ
ГИППОКАМПА

А.В. Савотченко¹ *, Е.Н. Чуян²

¹ ФГБОУ ВО «Азовский государственный педагогический университет» Минздрава
России, г. Бердянск, Россия

² ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Республика Крым, Россия
e-mail: asavotchenko@yandex.ru

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, синаптическая пластичность, тромбин.

Введение. Дисфункция гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), характеризующаяся повышенной проницаемостью, является общим патологическим признаком широкого спектра неврологических расстройств, включая эпилепсию, инсульт, черепно-мозговую травму (ЧМТ) и нейродегенеративные заболевания [1]. Нарушение целостности ГЭБ позволяет различным плазменным белкам, доступ к которым в норме строго ограничен, проникать в ЦНС, где они способны оказывать мощное модулирующее воздействие на нейрональную возбудимость и синаптическую пластичность [2]. Одним из ключевых медиаторов, высвобождающихся при повреждении сосудов и дисфункции ГЭБ, является

тромбин – сериновая протеаза, играющая центральную роль в каскаде коагуляции. Попадая во внеклеточное пространство мозга при нарушении ГЭБ, тромбин активирует специфические рецепторы, сопряженные с G-белком, известные как рецепторы, активируемые протеазами (Protease-Activated Receptors, PARs), в первую очередь PAR1. Активация PAR-1 тромбином в нейронах и глиальных клетках вовлечена в патогенез повышенной нейрональной возбудимости, судорожной активности и повреждения нейронов в моделях эпилепсии, ЧМТ и инсульта. В частности, показано, что тромбин способен модулировать синаптическую передачу и пластичность в гиппокампе, структуре мозга, особенно уязвимой к развитию эпилептогенеза [3, 4]. Патологическое усиление возбуждающей синаптической передачи в синапсах СА3-СА1 гиппокампа рассматривается как ключевой механизм формирования гипервозбудимости нейронных сетей и инициации эпилептиформной активности (ЭФА). Хотя связь между дисфункцией ГЭБ и эпилептогенезом становится все более очевидной [5], прямые экспериментальные доказательства того, как условия, моделирующие нарушение ГЭБ, влияют на базовые параметры возбуждающей синаптической передачи в гиппокампе, остаются недостаточно изученными.

Цель. Проанализировать влияния экспериментальных условий дисфункции ГЭБ на возбуждающую синаптическую передачу в сети СА3-СА1 гиппокампа *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование проведено на переживающих срезах гиппокампа 21-дневных самцов крыс линии Wistar. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) вызывали путем стимуляции коллатералей Шаффера на уровне поля СА3 гиппокампа и отводили от радиального слоя области СА1. Согласно ранее описанной экспериментальной модели [6] *in vitro* моделирование ранних последствий дисфункции ГЭБ инициировали путем переключения базового раствора на адаптированную по составу к плазме крови ИСМЖ, содержащую тромбин в концентрации 5 Ед/мл, следующего состава (ммоль/л): NaCl – 125; KCl – 5; CaCl₂ – 1; MgCl₂ – 0.8; NaHCO₃ – 24; NaH₂PO₄ – 1.25; глюкоза – 11; pH = 7.35.

Результаты. Перфузия срезов гиппокампа экспериментальным раствором, модифицированной ИСМЖ с добавлением 5 Ед/мл тромбина, приводила к индукции ЭФА, регистрируемой от радиального слоя области СА1 (Рисунок 1В). Изменения активности наблюдались в течение 2-4 мин после смены раствора, что согласуется с результатами нашего предыдущего исследования, в котором в аналогичных условиях при отведении спонтанной активности от пирамидного слоя области СА1 регистрировали стабильную ЭФА, сохранявшуюся на протяжении всего периода применения экспериментального раствора [6].

Влияние модельных условий нарушения функции ГЭБ на пВПСП исследовали при стимуляции с частотой 0,05 Гц. Замена базового раствора на модифицированную ИСМЖ с тромбином приводила к быстрому (2-4 мин) возрастанию амплитуды пВПСП во всех исследуемых срезах ($156,0 \pm 8,0$ %; n=16; Рисунок 1С). Стабильные ответы выходили на плато через 10-15 мин и сохранялись на этом уровне на протяжении всей регистрации. Мы наблюдали долговременное увеличение амплитуды пВПСП, которое в значительной степени превышало базовый уровень регистрируемой активности ($F_{1, 15} = 49,22$, $p < 0.001$; Рисунок 1D), указывая на патологическое усиление возбуждающей синаптической передачи в СА3-СА1-нейронных сетях гиппокампа. Следует отметить, что анализ спонтанной активности в радиальном слое области СА1 гиппокампа, проведенный после регистрации пВПСП, выявил наличие ЭФА во всех исследуемых срезах (n=16).

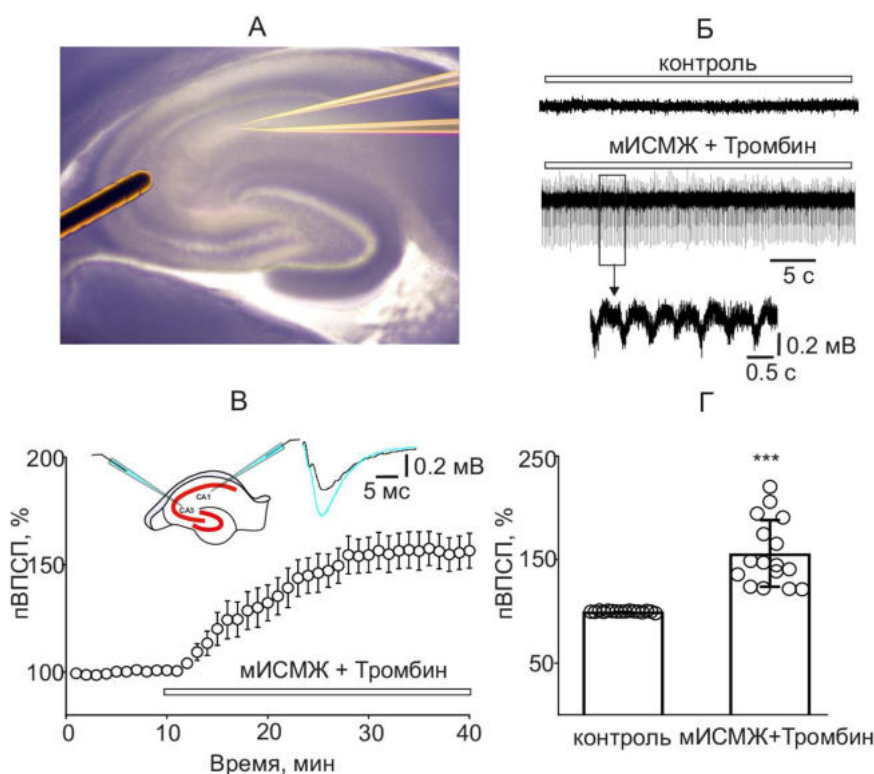


Рисунок 1. Дисфункции ГЭБ вызывает патологическое усиление возбуждающей синаптической передачи гиппокампа: (А) – Расположение электродов для регистрации пВПСП; (Б) – Внеклеточные полевые потенциалы, зарегистрированные в радиальном слое области СА1 при перфузии модифицированной искусственной спинномозговой жидкостью (МИСМЖ) с 5 Ед/мл тромбина, демонстрируют индукцию эпилептиформной активности; (В) – Нормализованные по среднему значению базовой активности амплитуды пВПСП в ответ на добавление МИСМЖ с тромбином; на верхней панели представлена схема расположения электродов на срезе (слева) и репрезентативные записи пВПСП (справа) в контроле (черный) и в экспериментальных условиях (голубой); (Г) – Гистограмма демонстрирует значительное увеличение амплитуды пВСПС в условиях, имитирующих дисфункцию ГЭБ. *** $p < 0,001$

Заключение. Полученные данные убедительно демонстрируют, что условия, моделирующие дисфункцию ГЭБ, вызывают быстрое и стойкое патологическое усиление возбуждающей синаптической передачи в сети СА3-СА1 гиппокампа, проявляющееся в индукции ЭФА и долговременном увеличении амплитуды пВПСП. Этот механизм, опосредованный, вероятно, активацией PAR-1 рецепторов, представляет собой важное звено, связывающее нарушение барьерной функции с развитием гипервозбудимости нейронных сетей гиппокампа и эпилептогенезом. Таргетинг сигнальных путей тромбина/PAR-1 или патологически усиленной синаптической передачи может представлять перспективную стратегию для предотвращения или лечения судорожных расстройств, ассоциированных с дисфункцией ГЭБ.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства Просвещения РФ по теме «Развитие естественнонаучной грамотности обучающихся с использованием ресурсной и методической базы педагогического Кванториума» (номер ОТГЕ-2025-0019, рег. № 1024122400023-5-5.3.1) и программы исследований № АААА-А21-121011990099-6 «Физиологические механизмы биологического действия факторов разной природы и интенсивности» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Список литературы

1. Obermeier B., Daneman R., Ransohoff R.M. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med.* 2013;19(12):1584-96. DOI: 10.1038/nm.3407.
2. Tomkins O., Feintuch A., Benifla M., Cohen A., Friedman A., Shelef I. Blood-brain barrier breakdown following traumatic brain injury: a possible role in posttraumatic epilepsy. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2011;765923. DOI:10.1155/2011/765923.

3. Maggio N., Shavit E., Chapman J., Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults. *J. Neurosci.* 2008; 28(3):732–736. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3665-07.2008.
4. Semenikhina M., Bogovyk R., Fedoriuk M., Nikolaienko O., Al Kury L., Savotchenko A., Krishtal O., Isaeva E. Inhibition of protease-activated receptor 1 ameliorates behavioral deficits and restores hippocampal synaptic plasticity in a rat model of status epilepticus. *Neurosci Lett.* 2019; 692:64–68. DOI:10.1016/j.neulet.2018.10.058.
5. van Vliet E.A., Aronica E., Gorter J.A. Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2015;38:26–34. DOI:10.1016/j.semcdb.2014.10.003.
6. Savotchenko A., Klymenko M., Shypshyna M., Isaev D. The role of thrombin in early-onset seizures. *Front. Cell. Neurosci.* 2023; 17:1101006. DOI:10.3389/fncel.2023.1101006.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ: РОЛЬ НАНОСЕКУНДНЫХ МИКРОВОЛНОВЫХ ИМПУЛЬСОВ

А.В. Самойлова^{1,3*}, А.А. Гостюхина², М.А. Большаков¹, В.В. Ростов¹

¹Институт сильноточной электроники СО РАН, г. Томск, Россия

²Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Томск, Россия
e-mail: kereya21@mail.ru

Ключевые слова: регенерация тканей, термическое повреждение, наносекундные импульсы, микроволновое излучение, крысы Wistar.

Введение. Регенеративная медицина является одним из наиболее динамично развивающихся направлений современной науки, глобальной целью которой является восстановление поврежденных тканей и органов, а также понимание процессов обновления и потенциала регенерации. Традиционные подходы, включая фармакотерапию и хирургические методы, зачастую имеют ограниченную эффективность и ряд побочных действий. Это стимулирует поиск новых альтернативных, неинвазивных и физиологически ориентированных технологий, способных обеспечить требования данного направления. Среди возможных способов особый интерес представляют методы биофизической стимуляции, в частности, применение низкоинтенсивных электромагнитных полей [1, 2]. По результатам многолетних экспериментальных исследований биологического действия низкоинтенсивного наносекундного импульсного микроволнового излучения (ИПМИ), данный фактор может выступать в качестве перспективной технологии в процессах ускорения регенерации тканей [3]. В частности, это обеспечивается благодаря уникальной способности ИПМИ доставлять энергию в биологические ткани без теплового повреждения, что приводит к запуску каскадов эффективных клеточных реакций.

Цель. Оценить роль низкоинтенсивного наносекундного импульсного микроволнового излучения в стимуляции процессов регенерации термических кожных ран.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 30 половозрелых самках крыс линии «Wistar» массой 200–250 г, которые содержались в контролируемых условиях вивария при естественном световом режиме и на стандартном рационе со свободным доступом к воде и пище. Все процедуры с животными выполнялись в утренние часы (с 9:00 до 11:00) согласно правилам и рекомендациям гуманного обращения с животными (Директива 2010/63/ЕС Европейской Конвенции). Животные случайным образом разделялись на группы (по 10 особей в каждой): контрольная группа – крысы с моделированным термическим ожогом, которые не подвергались воздействию

импульсно-периодического микроволнового излучения, раны заживали самостоятельно; экспериментальная группа 1 – животные с моделированным термическим ожогом, с воздействием ИПМИ локально на область повреждения однократно в день, в течение 4-х дней; экспериментальная группа 2 – животные с моделированным термическим ожогом, с комбинацией ИПМИ однократно в день, в течение 4-х дней и однократным введением мезенхимальных стволовых клеток красного костного мозга (МСК ККМ) в область термического повреждения. Термическая травма у лабораторных крыс моделировалась по стандартной методике в модификации. Облучение проводилось с помощью малогабаритного генератора на основе магнетрона МИ-459 (Россия) (выходная мощность в импульсе до 220 кВт, несущая частота 9.4 ГГц, частоты повторения импульсов в диапазоне от 1 до 100 Гц, количество импульсов от 50 до 4000 за сеанс/в день, длительность импульса 100 нс, с пППМ 140 Вт/см²). Тело животных, помимо поврежденного участка кожи, укрывалось радиопоглощающим материалом во избежание облучения всего организма. Процесс ранозаживления оценивался по скорости сокращения площади раневого дефекта, который фиксировался в динамике с помощью электронного штангенциркуля и фотокамеры Sony-DSC-F717 (Япония) с последующим анализом изображений посредством пакета программ Imageanalyzer. Для оценки воспалительного процесса в ходе эксперимента каждые 5-7 дней с помощью ветеринарного гематологического анализатора PCE-90 Vet («HighTechnology», США) проводился гематологический анализ крови крыс (содержание гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и их субпопуляций). Взятие крови осуществлялось в сухую чистую пробирку Microvette (tri-Kallium-EDTA, Germany) под СО₂-наркозом через разрез десны [4]. На 30 день после начала экспериментов животные выводились из эксперимента путем передозировки СО₂-наркоза. Далее осуществлялся сбор материалов для проведения гистологического анализа участка кожи с пораженной и интактной областей, биохимического и общего анализов периферической крови животных. Гистологический анализ регенератов кожных покровов лабораторных крыс, микроскопия готовых микропрепаратов, изготовление снимков, а также измерения проводились по методам Exbrayat J.M. (2013) и Ярцева В.В. (2019) с помощью микроскопа AxioLab A1, камеры AxioCamERc 5s и программы ZEN 2 («CarlZeissMicroscopy», Германия) [5]. Полученные результаты у животных экспериментальных групп сравнивали с аналогичными показателями в контрольной группе крыс. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием возможностей программы Statistica 10.0 for Windows.

Результаты. Стимуляция заживления ожоговых ран *in vivo*. По результатам проведенного исследования было установлено, что четырехкратное локальное воздействие наносекундным ИПМИ (9.4ГГц, количество импульсов – 50 нс, частота повторения импульсов – 8 Гц, пППМ 140 Вт/см²) достоверно ускоряет процесс заживления глубоких термических ожогов III степени у крыс в динамике наблюдений. Статистически значимое ускорение регенерации наблюдалось с 19-х суток исследования, а полная эпителизация ран в экспериментальной группе 1 происходила к 28-м суткам. Эффект ранозаживления составил 84% [6]. В экспериментальной группе 2 с комбинированным воздействием на термические повреждения инъекции клеток костного мозга (МСК ККМ) и последующего облучения наносекундным ИПМИ наблюдался синергетический эффект: ускоренное отторжению струпа (к 14-м суткам исследования), статистически значимое увеличение толщины новообразованного эпидермиса и площади грануляционной ткани, а также полная эпителизация ран в отсутствие грубого келоидного рубца (эффект ранозаживления составил 96%). Качество регенерата. Гистологический анализ показал, что в экспериментальной группе с применением МСК ККМ процесс регенерации завершался полноценным восстановлением структуры кожи: преобразованием грануляционной ткани в плотную волокнистую, с образованием волосяных фолликулов в дерме и формированием нежного рубца или полным его отсутствием (в отличие от образующихся грубых келоидных рубцов в контрольной группе). Зависимость «доза-эффект». Эффективность

воздействия ИПМИ с пППМ 140 Вт/см² оказалась выше, чем с пППМ 1500 Вт/см², что свидетельствует о наличии «окон» эффективности и нетепловом характере механизмов воздействия. Рассчитанный незначительный тепловой прирост при применяемой мощности излучения (менее 0.1°C) и наибольшая эффективность малых количеств импульсов (50) однозначно указывают на нетепловой (информационный) характер первичного механизма воздействия ИПМИ на клетки и ткани подопытных животных.

Потенциальные механизмы действия. На основе полученных экспериментальных данных и литературных источников предложены возможные механизмы действия ИПМИ:

1. Кальций-опосредованная сигнализация как основной предполагаемый механизм (согласно модели Adey) [7]. Наносекундное ИПМИ может модулировать связывание ионов кальция с мембранными рецепторами и белками, такими как кальмодулин, что ведет к запуску каскада сигнальных реакций и корректирующем влиянии на процессы регенерации.
2. Активация синтеза оксида азота (NO). Кальмодулин-зависимая активация NO-синтазы может усиливать продукцию NO, который улучшает микроциркуляцию, васкуляризацию и трофику в зоне повреждения, тем самым ускоряя процесс регенерации.
3. Влияние на митохондриальные функции. ИПМИ может модулировать функцию митохондрий (дыхательный контроль, уровень АФК) [8], влияя на энергетический статус клетки и, как следствие, на ее пролиферативную активность.

Закключение. Проведенный цикл исследований демонстрирует высокую эффективность наносекундного ИПМИ с определенными параметрами (140 Вт/см², 8-13 Гц, 50 импульсов за сеанс) для стимуляции репаративной регенерации кожных покровов лабораторных крыс *in vivo* в области моделированного термического поражения. При этом ИПМИ является эффективным физическим фактором, ускоряющим заживление глубоких ожоговых ран с улучшением качества регенерата и последующим безрубцовым заживлением. Механизмы действия носят нетепловой характер и, вероятно, связаны с модуляцией кальций-зависимого сигналинга и клеточного метаболизма. Полученные результаты формируют научную основу для разработки новых высокоэффективных и неинвазивных физиотерапевтических методик в комбустиологии, регенеративной медицине и косметологии, а также для создания технологий управления поведением клеток в биотехнологии. Для успешного внедрения необходимы дальнейшие исследования по уточнению молекулярных механизмов и проведению комплекса доклинических и клинических испытаний.

Список литературы

1. Bedja-Iacona L., Scorretti R., Ducrot M., Vollaie C., Franqueville L. Pulsed electromagnetic fields used in regenerative medicine: An in vitro study of the skin wound healing proliferative phase. *Bioelectromagnetics*. 2024;45(6):293-309. DOI: 10.1002/bem.22508.
2. Cao X., Wu X., Zhang Yu., Qian X., Sun W., Zhao Yu. Emerging biomedical technologies for scarless wound healing. *Bioactive Materials*. 2024;42:449-477. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.09.001.
3. Самойлова А.В., Гостюхина А.А., Большаков М.А., Ростов В.В., Кутенков О.П., Зайцев К.В и др.; ИСЭ СО РАН. Способ стимуляции заживления ожоговых травм в эксперименте. Патент № 2811662 РФ, № 2023110944; Заявл. 26.04.2023. Опубл. 15.01.2024.
4. Ажикова А.К., Журавлева Г.Ф. Исследование гематологических показателей крыс в норме и в условиях термического воздействия. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;2:284.
5. Ярцев В.В. Основы гистологической техники для зоологов : учебно-методическое пособие для биологических специальностей вузов [для студентов, обучающихся по направлению 06.04.01 Биология / авт.-сост.]. М-во науки и высш. образования, Нац. исслед. Том. гос. ун-т. - Томск : Издательский Дом Томского государственного университета. 2019. 84 с.

6. Samoylova A.V., Gostyukhina A.A., Bolshakov M.A., Yartsev V.V., Evseeva S.S., Doroshenko O.S. et al. Combined Effects of Bone Marrow Cells and Pulsed Microwaves on Thermally Damaged Skin of Laboratory Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;178:91–95. DOI: 10.1007/s10517-024-06288-5.
7. Adey W.R. Biological effects of electromagnetic fields. *J. Cell Biochem*. 1993;51(4):410–416.
8. Большаков М.А., Жаркова Л.П., Иванов В.В., Керя А.В., Князева И.Р., Кутенков О.П. и др. Оценка активности ферментов антиоксидантной защиты митохондрий печени мышей после воздействия наносекундного импульсно-периодического микроволнового излучения. *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2012;3:122–136.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЭПИРУБИЦИНА

Д.Д. Сахарова *, Л.А. Сандрикина, Е.П. Федорова, Т.И. Фомина
НИИ ФирМ имени Е.Д. Гольдберга, г. Томск, Российская Федерация
e-mail: saxarova14@bk.ru

Ключевые слова: цитостатики, гепатотоксичность, эпирубицин.

Введение. В настоящий момент химиотерапия обеспечивает значительный прогресс в лечении многих онкологических заболеваний. Противоопухолевые препараты, используемые в химиотерапии, обладают тяжелыми побочными эффектами, что является причиной прерывания, и даже прекращения лечения [1-3]. Возникновение побочных эффектов при проведении химиотерапии онкологических больных связано с низкой избирательностью противоопухолевых препаратов, а также необходимостью поддерживать достаточно высокую терапевтическую дозу. Печень играет центральную роль в метаболизме цитостатических препаратов. Цитотоксичность является отличительной особенностью большинства противоопухолевых препаратов, что в значительной степени определяет гепатотоксический потенциал цитостатиков. В связи с высокой токсичностью часто встает вопрос о выборе максимально эффективного, но при этом более щадящего препарата. Для людей, имеющих заболевания печени, правильный подбор препарата может стоять более остро [4-5].

Цель. Изучение токсического действия противоопухолевого препарата эпирубицина на печень экспериментальных крыс.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 25 аутбредных крысах-самцах стока SD конвенциональной категории качества. Цитостатик вводили крысам однократно внутривенно в максимально переносимой дозе (МПД) 7,5 мг/кг. Контрольные животные получали однократно внутривенно физиологический раствор NaCl в объеме 1 мл. Наблюдения проводили на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки. Исследования печени крыс проводили с помощью морфологических и биохимических методов. На гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли относительную площадь инфильтрации среза печени, подсчитывали количество пикнотизированных и двуядерных гепатоцитов на 500 печеночных клеток. В сыворотке крови определялась активность печеночных ферментов АлТ, АсТ, ЩФ. Результаты обрабатывали с использованием статистического непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты. Морфологическое исследование печени крыс в разные сроки после введения эпирубицина обнаруживало картину неспецифического реактивного гепатита. Было выявлено нарушение балочного строения печени, расширение синусоидов и портальных трактов, полиморфизм гепатоцитов. В паренхиме печени наблюдалась очаговая белковая дистрофия печеночных клеток, моноцеллюлярные некрозы гепатоцитов и формирование клеточных воспалительных инфильтратов. Уже на 7 сутки после введения

эпирубицина отмечено значительное увеличение (в 4 раз по сравнению с контролем) количества гепатоцитов с пикнотизированными ядрами, что свидетельствовало о высокой активности деструктивных процессов в паренхиме печени, что также подтверждалось увеличением активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови крыс в этот период. В участках некроза наблюдались скопления воспалительных клеток, представленные преимущественно лимфомакрофагальными элементами. Умеренная инфильтрация присутствовала и в портальных трактах. Степень инфильтрации возрастала со 7 суток после введения цитостатика, и была наиболее высокой на 14 сутки исследования - период максимально выраженных изменений, превышая контрольный показатель более чем в 2 раза. Также отмечалось нарушение регенераторных процессов в печени, о чем можно было судить по снижению количества двуядерных гепатоцитов со 7 по 28 сутки наблюдения.

Заключение. Таким образом, однократное внутривенное введение эпирубицина в максимально переносимой дозе приводит к развитию в печени крыс неспецифического реактивного гепатита; максимальные токсические изменения в морфологическом и функциональном состоянии печени отмечаются на 14 сутки эксперимента.

Список литературы:

1. Chaa S. et al. Chemical composition of propolis extract and its effects on epirubicin-induced hepatotoxicity in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2019;29:(294-300).
2. Mudd T. W., Guddati A. K. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *American journal of cancer research*. 2021;7(11):3461.
3. Mir, Mohsen, et al. Toxic effects of cisplatin on hepatocytes and liver enzymes of rats. (2015):171-175.
4. Максимова Е. В. Лекарственные поражения печени у больных раком молочной железы и раком яичников при различных режимах химиотерапии. *Крымский терапевтический журнал*. 2011;1(16):89-92.
5. Ткаченко П. Е., Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли*. 2022;3S2-2(12):64-77.

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА И КУРЕНИЕ

Н.В. Севостьянова¹, Ю.В. Максимова², А.Л. Чернышова³, Ю.А. Коноваленко¹,
И.В. Новиков-Маркун¹,

¹ ФГБОУВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Новосибирск, Россия

³ НМИЦ имени Академика Е.Н.Мешалкина, г. Новосибирск, Россия
e-mail: sev_nv@mail.ru

Ключевые слова: здоровье студентов, прегравидарная подготовка, курение.

Введение. Рождение здорового ребенка – актуальная проблема для каждой молодой пары. В связи с чем интерес вызывает осведомлённость современных молодых людей в вопросах репродуктивного здоровья и подготовки пары к рождению здорового потомства. Прегравидарная подготовка позволяет достичь этой цели, но она невозможна без отказа от курения. По данным исследований населения России: курят два из трех мужчин (63,2%) и каждая 10-я женщина (9,7%) в возрасте 15 лет и старше [1]. Важно отметить не только традиционно отмечаемый вред никотина, но и самого дыма. Установлена связь действия табачного дыма и риска возникновения онкологических процессов репродуктивной системы: рака шейки матки, эндометрия, молочной железы, данный фактор риска также увеличивает на 50-60% риск развития онкологических заболеваний у родившихся детей [2-

4]. Также происходит поражение репродуктивной системы женщины на всех уровнях: повреждения ДНК гамет с возникновением мутаций, истощение овариального резерва; нарушение менструального и овариального циклов, нарушению сократительной активности маточных труб и имплантации плодного яйца, что приводит к возникновению выкидышей, замершей и внематочной беременности; у рожденного ребёнка повышается риск возникновения врожденных пороков развития, асфиксии новорожденного и синдрома внезапной детской смерти [2,5]. Молодое поколение в возрасте 16-24 лет составляет основной демографический резерв страны, потому является актуальным изучение отношения к вредным привычкам, аспектам репродуктивного здоровья, степени информированности по вопросам репродуктивного здоровья и подготовки пары к рождению здорового потомства, путем анкетирования – классического метода социальных исследований, сочетающим простоту и относительно малые затраты времени с высокой информативностью.

Цель. Изучение отношения студентов к вопросам семьи, брака, деторождения при курении. Для реализации поставленной цели решались следующие задачи: разработать анкету, позволяющую оценить образ жизни студента, отношению к будущему планированию семьи и детей, репродуктивному здоровью и предгравидарной подготовке при курении. В связи с чем было проведено анкетирование среди студентов медицинских ВУЗов. Определить тенденции отношения к деторождению среди молодого поколения.

Материал и методы. Разработана оригинальная анкета, включающая 20 вопросов позволяющие оценить характеристику семьи студента, его здоровье, образ жизни, отношению к будущему планированию семьи и детей, а также их отношение к репродуктивному здоровью и предгравидарной подготовке при курении. Анкета была создана в онлайн формате и распространена через общие студенческие чаты в социальных сетях. В анонимном анкетировании приняли участие студенты 1 и 2 курсов Сибирского государственного медицинского университета г.Томск (СибГМУ) и студенты 1 и 4 курса ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Всего прошло анкетирование 884 студента. Анонимный опрос проходили студенты, обучающиеся на кафедре по дисциплине «Нормальная физиология» СибГМУ и кафедре «Медицинской генетики и биологии» ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России с сентября 2023 по июнь 2024 годов. Статистическая обработка результатов проводилась программным пакетом STATISICA 10.0, данные представлены в виде таблицы с абсолютными и процентными значениями.

Результаты. В результате проведенного анализа 884 анкет были получены следующие результаты. Молодые взрослые лица женского пола проявили больший интерес к предложенному анкетированию – 656, что составило 74,2%, в то время как молодых взрослых мужского пола было всего – 228, что составило 25,8%. Возрастной состав выборки респондентов следующий: 38,688% опрошенных достигли возраста 18 лет, семнадцатилетних – 12,217%, девятнадцатилетних – 22,511%, двадцатилетних – 8,484%, двадцатидвухлетних – 14,593%, а тех кому двадцать два и двадцать три года – 2,376% и 1,131% соответственно. В условиях огромного количества поступающей разнонаправленной информации, которой интересуются современные молодые люди, информации о необходимости и важности прегравидарной подготовки практически не представлено в средствах массовой информации. Для возможности оценки осведомленности о полноценной прегравидарной подготовке и соблюдении её условий, мы сочли необходимым оценить следующие критерии: 1. Осведомленность студентов о данном понятии; 2. Оценка исходного уровня здоровья учащихся медицинских ВУЗов и частота обращения к врачу; 3. Базовые вопросы об отношении к собственному здоровью: наличие вредных привычек, частота обращения к врачу, приём витаминно-минеральных комплексов; 4. Социальный и семейный статус студента – количество детей в семье, долю студентов в браке, отношение к деторождению. Анализ первого критерия показал неудовлетворительные результаты: порядка 79% опрошенных молодых юношей и девушек практически не осведомлены о понятии «прегравидарная подготовка», при этом если

некоторые респонденты слышали данный термин, то не могут объяснить смысл и значение этого понятия: только 20% прошедших анкетирование имели представление об этом понятии, более 58% – не знают о нём, а остальные 20% – только слышали. Конечно, это можно связать с тем, что более 60% респондентов относятся к возрастному диапазону 17-19 лет, для которого в настоящее время вопрос деторождения является неактуальным, также можно предположить общую для всех возрастных групп незаинтересованность в данной теме, которая становится важна позже, уже зрелом возрасте. При этом, нами отмечено, что более 70% студентов крайне редко обращаются к врачу – раз в год или вовсе не обращаются 61,5% и 10,4% опрошенных соответственно и только менее четверти из них (21,04%) – раз в полгода. В данном случае это можно связать с боязнью трудностей в учёбе, а также низким уровнем ответственности за своё здоровье (иногда отсутствием понимания принципов личной гигиены и самогигиены); не являются строгими и гигиенические нормы, предъявляемые к аудиториям вузов, что также оказывает вредное воздействие на здоровье учащихся. В современных исследованиях отмечается, что в детородный период вступают студенты с низкими показателями здоровья: доказано, что у студентов медицинских вузов они одни из самых низких, что обусловлено наличием высоких психоэмоциональных и интеллектуальных нагрузок, интенсивном и долгом режиме учебной работы во внеаудиторное время. Отмечено, что с течением времени, к 5-6 курсу данный показатель становится ещё ниже [6,7]. Более 40% респондентов открыто ответили, что имеют вредные привычки: курение и употребление алкоголя, что соизмеримо с имеющимися данными. Среди респондентов нами отмечается наличие одной или нескольких вредных привычек.

Заключение. Таким образом, наблюдается неблагоприятная тенденция, что будущие врачи выходят из стен университета с набором нелеченых, нередко скрыто протекающих серьёзных заболеваний, что существенно снижает их репродуктивный и витальный потенциал и очевидно усложняет прегравидарную подготовку, которая требует обязательное введение в ремиссию хронической патологии и санацию очагов инфекции и главное – отказ от вредных привычек.

Список литературы

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганезов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения. *Проф. забол. и укреп. здор.* 1998. 3:9-12.
2. В. Е. Радзинский, С. Д. Семятов, Г. Ф. Тотчиев, Е. А. Шишкин Табакокурение и беременность. *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* 2009;7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tabakokurenje-i-beremennost> (дата обращения: 15.10.2025).
3. Онкогинекология: Национальное руководство / Г. Р. Абузарова, И. И. Алентов, С. В. Анпилогов [и др.]; Под редакцией А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафьяна, И.С. Стилиди. – Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2019;384. ISBN 978-5-9704-5329-2. DOI 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384. EDN RCNLIQ.
4. А. Л. Чернышева, Л. А. Коломиец, Н. Г. Крицкая, И. В. Суходоло. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия. *Российский онкологический журнал.* 2005;3: 22-25.
5. Борисенко Л.В. Перинатальные аспекты табакокурения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003; 21.
6. Бердиев Р. М., Кирюшин В. А., Моталова Т. В., Мирошникова Д. И. Состояние здоровья студентов-медиков и факторы его определяющие. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* 2017;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-zdorovya-studentov-medikov-i-factory-ego-opredelyayuschie> (дата обращения: 16.10.2025).
7. Галеева М. Ю., Чеботарев П. А. Гигиенические и функционально-физиологические показатели при выявлении донозологических состояний у студентов // *Гигиена и санитария.* 2015;5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskie-i-funktsionalno-fiziologicheskie-pokazateli-pri-vyyavlenii-donozologicheskikh-sostoyaniy-u-studentov> (дата обращения: 16.10.2025).

ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ
РАСТЕНИЙ РОДА *SAUSSUREA* DC. НА БАЛАНС АРГИНИНА И ПРОДУКЦИЮ
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМИ МАКРОФАГАМИ
МЫШЕЙ

Н.С. Селиванова^{1,2}*, М.Г. Данилец¹, А.А. Лигачева¹, Е.С. Трофимова^{1,2}, Е.Ю. Авдеева²,
А.Н. Савельева², Е.Ю. Шерстобоев¹

¹НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН,
г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия
e-mail: selivan.ns@mail.ru

Ключевые слова: оксид азота, макрофаги, аргиназа, водорастворимые полисахариды, цитокины.

Введение. Ключевым механизмом регуляции иммунного ответа является функциональное состояние макрофагов [1]. Определяющую роль в поляризации макрофагов играет конкуренция за L-аргинин между двумя ферментативными системами: индуцибельной синтазой оксида азота (iNOS) и аргиназой 1 (Arg1). Смещение баланса в сторону iNOS и продукции оксида азота (NO) ассоциировано с провоспалительным фенотипом, тогда как активация Arg1 характерна для противовоспалительного ответа [2]. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкин-1β (ИЛ-1β), является центральным звеном в развитии воспаления. Их избыточная секреция макрофагами играет ключевую роль в повреждении тканей [3]. Поэтому поиск соединений, способных модулировать как метаболизм аргинина, так и цитокиновый профиль макрофагов, представляет значительный интерес. Растения рода *Saussurea* DC. являются перспективным объектом для создания новых видов лекарственного растительного сырья. В настоящее время изучаемые растения используются для создания биологически активных добавок. Так, надземная часть сосюреи иволистной (*S. salicifolia* (L.) DC.) входит в состав различных сборов, оказывающих противоопухолевое, гепатопротекторное, противопаразитарное и общеукрепляющее действие [4, 5]. Известно, что водорастворимые полисахариды растений проявляют выраженную иммуномодулирующую активность [6], однако для представителей данного рода этот аспект изучен недостаточно полно. Авторами показано, что фракции водорастворимых полисахаридов, выделенных из растений рода Соссюрея свободны от пирогенных примесей и эндотоксина [7]. Таким образом, изучение влияния полисахаридов *Saussurea* DC. на баланс аргинина и продукцию провоспалительных цитокинов является актуальной задачей, направленной на раскрытие молекулярных механизмов их иммунотропного действия.

Цель. Изучение влияния растительных водорастворимых полисахаридов на баланс аргинина и продукцию ФНО-α и ИЛ-1β перитонеальными макрофагами мышей *in vitro*.

Материалы и методы. В работе использовали водорастворимые полисахариды, экстрагированные из надземной части сосюреи иволистной (*S. salicifolia* (L.) DC.) (ВРПС СИ) и сосюреи Фролова (*S. frolovii* Ledeb.) (ВРПС СФ) на кафедре фармацевтического анализа СибГМУ. Липополисахарид *E.coli* серотип O111:B4 (ЛПС) («Sigma», США) использовался для контроля стимуляции выработки оксида азота (NO). Суспензию перитонеальных МФ вымывали из брюшной полости интактных мышей линии C57BL/6 физиологическим раствором (ФР). В экспериментах использовали суспензии, содержащие не менее 95% жизнеспособных клеток. Полученные клетки культивировали в присутствии ВРПС (20 мкг/мл) и ЛПС (0,1 мкг/мл). Через 48 ч от начала культивирования в супернатантах оценивали продукцию NO по содержанию нитритов с помощью реактива Грисса («Sigma-Aldrich», США). Активность аргиназы определяли в лизатах МФ с помощью тест-системы «Мочевина-450» («Erba Lachema», Чехия). За единицу активности

фермента принимали количество аргиназы, катализирующей образование 1 мкМ мочевины в минуту. Концентрацию цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β измеряли в надосадке клеток через 24 ч твердофазным иммуоферментным методом при помощи коммерческих тест-систем («Invitrogen», США).

Результаты. Показано, что ЛПС вызывал усиление продукции нитритов клетками в 16 раз и снижение активности аргиназы в 1,2 раза (Таблица 1). Инкубирование клеток с ВРПС, выделенными из растений рода *Saussurea* DC., приводило к увеличению секреции NO перитонеальными МФ в 13,5 раз (ВРПС СИ) и в 18,7 раз (ВРПС СФ) относительно интактного контроля. Анализ активности аргиназы в клетках выявил, что ВРПС соссюреи иволистной и соссюреи Фролова снижали ее в 2,8 и 1,6 раза соответственно, по сравнению с контролем, а также в 2,3 и 1,3 раза по сравнению с ЛПС.

Таблица 1 – Влияние водорастворимых полисахаридов, выделенных из растений рода *Saussurea* DC., на продукцию оксида азота и активность аргиназы в перитонеальных макрофагах мышей линии C57/BL6, ($X \pm m$)

Исследуемое вещество	Концентрация, мкг/мл	Концентрация нитритов, мкМ	Активность аргиназы, ЕА
Контроль (ФР)	–	3,66 $\pm$ 0,04	85,33 $\pm$ 0,19
ЛПС	0,1	61,27 $\pm$ 0,20*	71,06 $\pm$ 0,21*
ВРПС СИ	20	49,39 $\pm$ 0,68**	30,43 $\pm$ 0,31**
ВРПС СФ	20	68,37 $\pm$ 0,65*	52,47 $\pm$ 0,11**

Примечание: * – различия показателя с контролем достоверны, $p < 0,05$; ** – различия показателя по сравнению с ЛПС достоверны, $p < 0,05$; $n = 5$.

Выявлено, что ВРПС СИ усиливали продукцию ФНО- α в 104 раза по сравнению с интактным контролем, а ИЛ-1 β – в 10 раз, при этом продукция последнего в 1,2 раза выше показателя инкубации МФ с ЛПС (Таблица 2). Инкубация с ВРПС СФ приводила к увеличению секреции как ФНО- α в 101 раз, так и ИЛ-1 β в 9 раз относительно контроля, что было сравнимо с обработкой клеток ЛПС.

Таблица 2 – Влияние водорастворимых полисахаридов, выделенных из растений рода *Saussurea* DC. на продукцию цитокинов перитонеальными макрофагами мышей линии C57/BL6, ($X \pm m$)

Исследуемое вещество	Концентрация, мкг/мл	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл
Контроль (ФР)	–	99,433 $\pm$ 13,314	6,82 $\pm$ 1,38
ЛПС	0,1	9540,650 $\pm$ 75,295*	53,96 $\pm$ 2,88*
ВРПС СИ	20	10348,000 $\pm$ 72,685*	67,40 $\pm$ 1,67**
ВРПС СФ	20	10095,250 $\pm$ 26,193*	61,37 $\pm$ 3,71*

Примечание: * – различия показателя с контролем достоверны, $p < 0,05$; ** – различия показателя с ЛПС достоверны, $p < 0,05$; $n = 5$.

Вывод. Таким образом, ВРПС, выделенные из растений рода Соссюрея значительно усиливали NO-стимулирующую активность перитонеальных МФ, снижая при этом активность аргиназы в 1,6-2,8 раз. Кроме того, ВРПС *S. salicifolia* (L.) DC и *S. frolovii* Ledeb. увеличивали продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β в 101-104 и 9-10 раз соответственно. При этом концентрация интерлейкина-1 β при инкубации с ВРПС СИ в 1,2 раза превышала значение показателя ЛПС. Полученные результаты свидетельствуют о способности исследуемых веществ стимулировать поляризацию перитонеальных макрофагов по классическому типу (M1).

Список литературы.

1. Li M., Yang Y., Xiong L., Jiang P., Wang J., Li C. Metabolism, metabolites, and macrophages in cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2023;16(1):80. DOI: 10.1186/s13045-023-01478-6.
2. Martí I Líndez AA., Reith W. Arginine-dependent immune responses. *Cell and*

- Molecular Life Sciences. 2021;78(13):5303-5324. DOI: 10.1007/s00018-021-03828-4.
3. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491.
 4. Nurmhametova K.A. Sredstvo na osnove rastenij roda Saussurea DC., obladayushchee gepatoprotektnym dejstviem [A product based on plants of the genus Saussurea DC., which has a hepatoprotective effect.] Russia patent RU 2464036. 2012.
 5. Chunsriimyataw G., Hoza I., Valášek P. et al. Anticancer activity of lignan from the aerial parts of *Saussurea salicifolia* (L.) DC. *Czech Journal of Food Sciences*. 2009;27(10):256-258. DOI: 10.17221/1097-CJFS.
 6. Ferreira S.S., Passos C.P., Madureira P. et al. Structure–function relationships of immunostimulatory polysaccharides: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2015;132:378-396. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.05.079.
 7. Schepetkin I.A., Danilets M.G., Ligacheva A.A. et al. Immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Saussurea salicifolia* L. and *Saussurea frolovii* Ledeb. *Molecules*. 2023;28(18):6655. DOI: 10.3390/molecules28186655.

NOTCH-ОПОСРЕДОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСБАЛАНСА TH1/TH2-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

В.А. Серебрякова^{1*}, А.Е. Санина

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

e-mail: serebryakova-val@mail.ru

Ключевые слова: сигнальный путь Notch, Т-лимфоциты, туберкулез, γ -секретаза.

Введение. Ведущее положение среди рецепторных механизмов межклеточной кооперации занимают лиганды и рецепторы Notch, инициирующие внутриклеточный сигнальный каскад реакций, регулирующий дифференцировку клеток [1]. Нарушения функционирования сигнального пути Notch может сопровождаться дисбалансом клеточно-опосредованных и гуморальных реакций, что снижает эффективность иммунного ответа и способствует прогрессирующему течению заболевания. Возможность оценки участия сигнального каскада Notch в патогенезе различных заболеваний связана с подавлением активности ключевого фермента, инициирующего протеолитическое высвобождение внутриклеточного домена Notch-рецептора – γ -секретазы [2]. Одним из подобных ингибиторов является DAPT – N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester – N-[N-(3,5- дифторфенацетил)-L-аланил]-S-фенилглицин трет-бутиловый эфир). [3].

Цель. Оценить влияние ингибитора γ -секретазы (DAPT) на баланс Th1- и Th2-лимфоцитов у больных туберкулезом легких in vitro.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 13 больных с впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких (ТЛ) (средний возраст $47,3 \pm 5,21$ лет), находившихся на стационарном лечении в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». Пациенты были разделены на две группы в зависимости от чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным средствам: первая группа – 7 пациентов, выделяющих микобактерии, резистентные к одному и более противотуберкулезным средствам (изониазиду и рифампицину); вторую – 6 пациентов, выделяющих лекарственно-чувствительные микобактерии. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев с сопоставимыми характеристиками по возрасту и полу. Мононуклеарные лейкоциты выделяли из цельной венозной крови методом градиентного центрифугирования ($\rho=1,077$ г/мл). Клетки культивировали в течение 72 ч при 5% CO₂ и 37°C в инкубационной среде,

содержащей антигены микобактерий туберкулеза CFP10-ESAT6 («Диаскинтест», Generium, Россия) или ингибитор γ -секретазы (DAPT, «Tocris Bioscience», Великобритания) в дозе 5 мкМ/л или 10 мкМ/л вместе с антигенами CFP10-ESAT6. Иммунофенотипирование Th1- и Th2-лимфоцитов проводили методом проточной лазерной многоцветной цитофлуориметрии посредством определения экспрессии рецептора CD4 (FITC, «BD Biosciences», США) и внутриклеточных транскрипционных факторов T-bet (Alexa Fluor 405, «R&D Systems Inc», США) и GATA-3 (PerCP-eFluor 710, «BD Biosciences», США). Полученный статистический материал обрабатывали в пакете прикладных программ IBM SPSS statistics 25 и Microsoft Office 2013. Результаты статистического анализа считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Проведенное исследование позволило установить повышение числа Th1- и Th2-лимфоцитов в интактных культурах клеток больных туберкулезом обеих групп ($p_1 < 0,001$), что указывает на комплексное вовлечение клеточных и гуморальных реакций в развитие иммунного ответа против микобактерий (табл. 1). Увеличение доли Th1- и Th2-лимфоцитов при стимуляции моноуклеарных клеток антигенами микобактерий CFP10-ESAT6, зарегистрированное во всех группах обследуемых, является отражением физиологического ответа клеток на антигенную стимуляцию (табл. 1).

Таблица 1. Относительное содержание Th1- и Th2-лимфоцитов в периферической крови (% от общего числа лимфоцитов) у больных диссеминированным туберкулезом легких, Me (Q_1 – Q_3)

Показатели	Доноры	Больные туберкулезом легких	
		Лекарственно-чувствительный штамм	Лекарственно-устойчивый штамм
Th1-лимфоциты (CD4 ⁺ T-bet ⁺)			
Интактная культура	1,25 (1,12-1,37)	2,51 (2,48-2,59) p ₁ < 0,001	2,19 (2,17-2,22) p ₁ < 0,001 p ₄ = 0,008
С добавлением АГ (CFP10-ESAT6)	1,30 (1,18-1,42) p ₂ = 0,012	2,54 (2,51-2,66) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,041	2,34 (2,31-2,34) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,043 p ₄ = 0,008
С добавлением АГ и DAPT (5 мкМ/л)	1,37 (1,21-1,44) p ₂ = 0,012 p ₃ = 0,012	2,56 (2,52-2,64) p ₁ < 0,001	2,30 (2,27-2,31) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,042 p ₄ = 0,008
С добавлением АГ и DAPT (10 мкМ/л)	1,95 (1,7-2,04) p ₂ = 0,012 p ₃ = 0,012	2,68 (2,63-2,73) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,043 p ₃ = 0,043	2,34 (2,29-2,37) p ₁ < 0,001 p ₄ = 0,008
Th2-лимфоциты (CD4 ⁺ GATA-3 ⁺)			
Интактная культура	1,04 (0,99-1,01)	2,57 (2,49 – 2,63) p ₁ < 0,001	2,67 (2,65-2,69) p ₁ < 0,001
С добавлением АГ (CFP10-ESAT6)	1,12 (1,08-1,14) p ₂ = 0,012	2,73 (2,64-2,73) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,043	2,70 (2,68-2,71) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,043
С добавлением АГ и DAPT (5 мкМ/л)	0,91 (0,82-0,98) p ₃ = 0,012	2,65 (2,61-2,65) p ₁ < 0,001	2,68 (2,62-2,69) p ₁ < 0,001
С добавлением АГ и DAPT (10 мкМ/л)	0,68 (0,63-0,72) p ₂ = 0,012 p ₃ = 0,012	2,19 (2,18-2,21) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,043 p ₃ = 0,043	2,18 (2,13-2,19) p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,043 p ₃ = 0,043

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p_2 – в интактной культуре; p_3 – при стимуляции антигенами (АГ); p_4 – у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких; DAPT – N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester – N-[N-(3,5- дифторфенацетил)-L-аланил]-S-фенилглицин трет-бутиловый эфир.

Инкубация мононуклеарных клеток больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым ТЛ с ингибитором γ -секретазы (DAPT) в концентрации 5 мкМ/л в комплексе с антигенами CFP10-ESAT6 не сопровождалась достоверными изменениями числа Th1- и Th2-лимфоцитов по сравнению с данными, полученными при стимуляции клеток только антигенами (Таблица 1). При увеличении концентрации DAPT до 10 мкМ/л регистрировалось уменьшение числа Th2-клеток у больных ТЛ обеих групп ($p=0,043$) и здоровых доноров ($p=0,012$). Повышение доли Th1-лимфоцитов наблюдалось только у больных лекарственно-чувствительным ТЛ ($p=0,043$) и в группе контроля ($p=0,012$). У пациентов с лекарственно-устойчивым ТЛ количество $CD4^+T\text{-bet}^+$ -лимфоцитов было сопоставимо с аналогичными значениями, полученными в условиях инкубации клеток с антигенами CFP10-ESAT6 (Таблица 1). Во всех применяемых условиях культивирования число Th1-лимфоцитов у пациентов с лекарственно-устойчивым вариантом заболевания было ниже ($p=0,008$), чем у больных, инфицированных микобактериями, чувствительными к противотуберкулезным средствам основного ряда.

Заключение. Сигнальный путь Notch оказывает модулирующее действие на дифференцировку ключевых популяций лимфоцитов, определяющих баланс клеточно-опосредованных и гуморальных реакций противотуберкулезного иммунитета. Ингибитор γ -секретазы DAPT (10 мкМ/л) в условиях *in vitro* способствует уменьшению числа Th2-лимфоцитов у больных ТЛ обеих групп. У пациентов с лекарственно-чувствительным ТЛ уменьшение доли Th2-клеток сочетается с повышением числа Th1-лимфоцитов.

Список литературы.

1. Xie J., Chen Y., Chen S., Long H., Zhang W., Liu G. The potential value of Notch1 and DLL1 in the diagnosis and prognosis of patients with active TB. *Front. Immunol.* 2023;14:1134123. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1134123
2. Wen J., Liu D., Zhao L. Small molecules targeting γ -secretase and their potential biological applications. *Eur. J. Med. Chem.* 2022;232:114169. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114169.
3. Dong Z., Huo J., Liang A., Chen J., Chen G., Liu D. Gamma-Secretase Inhibitor (DAPT), a potential therapeutic target drug, caused neurotoxicity in planarian regeneration by inhibiting Notch signaling pathway. *Sci. Total Environ.* 2021;781:146735. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146735.

АССОЦИАЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОРАЗРЕШАЮЩИХ МЕДИАТОРОВ И АДИПОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ИНВАЗИЕЙ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ И РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Е. Середа^{*1,2}, М.О. Очиров¹, Н.А. Тарабановская¹, Т.Ю. Мамонова¹, Г.В. Какурина^{1,2}, Л.А. Коломиец^{1,2}, Е.А. Уснин¹, И.В. Кондакова¹

¹НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

e-mail: shashova7ssmu@gmail.com

Ключевые слова: рак эндометрия, рак молочной железы, инвазия, адипокины, специализированные про-разрешающие медиаторы.

Введение. Нарушение процессов нейрогормональной регуляции является важным условием течения опухолевого процесса и может проявляться дисбалансом эндогенных провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. Регуляторная роль воспалительных реакций продемонстрирована для адипокинов (адипонектин, висфатин), продуцируемых жировой тканью, и специализированных проразрешающих медиаторов (СпРМ), к классу которых относят маресин-1 и протектин D1, являющихся метаболитами ω -3 полиненасыщенных жирных кислот. Следовательно, недостаточная секреция и/или

дисфункция нейрогуморальных факторов не позволяет своевременно завершить воспаление, что приводит к хронизации процесса. На этом фоне наблюдается угнетение иммунологической реактивности, постоянно присутствует провоспалительная среда, которая способствует опухолевой трансформации, оказывает влияние на процессы ангиогенеза и метастазирования [1]. Нарушение баланса адипокинов и СпРМ может участвовать в регуляции перехода хронического низкоинтенсивного воспаления в рак, так как происходит пролонгированное воздействие их предшественников с провоспалительным действием. Адипонектин и висфатин регулируют метаболические пути глюкозы, инсулина и липидов [2]. Нет информации, на каком этапе должно произойти переключение с синтеза провоспалительных путей на противовоспалительный, и насколько наличие нарушенного углеводного обмена усугубляет течение опухолевого процесса и фонового низкоинтенсивного воспаления.

Цель. Изучение содержания СпРМ и адипокинов в сыворотке крови у больных инвазивным раком молочной железы и у больных раком эндометрия во взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а также показателями углеводного обмена.

Материал и методы. В исследование было включено 70 человек: 40 больных РЭ (эндометриоидная аденокарцинома, T₁₋₂N₀M₀); 20 больных люминальным А раком молочной железы (инвазивная карцинома, T₁₋₂N₀M₀); 10 здоровых волонтеров без онкологической патологии, и без выявленных нарушений углеводного и липидного обмена. В сыворотке крови оценивали содержание адипокинов (адипонектин и висфатин), СпРМ (маресин-1 и протектин D1), а также биохимические параметры, характеризующие углеводный обмен (уровень глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина). Также проводили сопоставление изучаемых параметров с клинико-морфологическими характеристиками опухоли: (при РМЖ – размер опухоли (Т); при РЭ - размер опухоли (Т), наличие и глубина инвазии опухоли в миометрий). В представленном исследовании у 30% больных РМЖ значение ИМТ было 29,9 и менее УЕ, что соответствовало нормальной массе тела или предожирению. У 70% больных РМЖ ИМТ был от 30 до 35 УЕ, что соответствовало I-II стадии ожирения. Гипергликемия (уровень глюкозы более 6,1 ммоль/л.) была выявлена у 59%. При раке эндометрия ИМТ был менее 29,9 у 35,6% пациентов, у 64,4% пациентов наблюдалось ожирение. Гипергликемия была выявлена у 53% пациентов, снижение чувствительности тканей к инсулину было зарегистрировано у 66,7% пациентов.

Результаты. В таблице 1 представлены данные о сравнительном содержании адипокинов и СпРМ у больных РМЖ и больных РЭ в сравнении со здоровыми волонтерами. У больных люминальным А раком молочной железы выявлено статистически значимое увеличение содержания адипонектина в 2 раза, висфатина в 2,2 раза по сравнению со значениями этих показателей, определенных в группе здоровых волонтеров. Для больных раком эндометрия было характерно повышение адипонектина в 1,7 раз, висфатина в 1,9 раз и протектина D1 в 3,8 раз, а также снижение маресина-1 на 21,6%, по сравнению со здоровыми волонтерами (табл.1).

Сопоставляя изучаемые показатели с клинико-морфологическими параметрами, при РМЖ были выявлены статистически значимые различия уровня протектина D1 в зависимости от размера опухоли. Так, при размере опухоли T1 медианные значения протектина D1 составили 28,18 (10,99; 20,66) нг/мл, при T2 – 35,44 (33,69; 36,82) (p=0,04).

Таблица 1. Содержание адипокинов и СпРМ у больных РМЖ, РЭ и здоровых волонтеров

Показатель	Здоровые	РМЖ	РЭ
Адипонектин, мкг/мл	9,41 (7,66; 14,49)	19,08 (17,87; 21,56) p=0,042	15,85 (11,29; 20,19) p=0,041
Висфатин, нг/мл	8,95 (8,31; 10,21)	19,95 (17,08; 21,87) p=0,002	17,5 (11,0; 24,68) p=0,0009
Протектин D1, нг/мл	12,52 (11,71; 33,01)	33,68 (22,06; 35,44) p=0,450	47,24 (42,15; 49,76) p=0,043

Маресин-1, нг/мл	15,68 (13,60; 19,37)	12,84 (11,80; 15,96) p=0,150	12,29 (11,09; 15,07) p=0,042
------------------	----------------------	---------------------------------	---------------------------------

Примечание: здесь и в табл. 2 – p - уровень статистической значимости изучаемых показателей по сравнению с группой здоровых волонтеров.

При РЭ статистически значимых различий содержания адипокинов и СпРМ между группами с разным размером первичной опухоли выявлено не было. Для больных РЭ показано статистически значимое снижение в содержании протектина D1 при наличии инвазии опухоли в миометрий (34,49 (25,87;39,93)), по сравнению с больными, у которых инвазия опухоли в миометрий отсутствовала (41,86 (35,89;49,76), p=0,03). Кроме того, при глубине инвазии опухоли в миометрий менее ½, наблюдалось статистически значимое снижение уровня адипонектина, протектина D1 по сравнению с пациентами, у которых была выявлена более глубокая инвазия опухоли в миометрий (табл. 2).

Таблица 2. Изучение взаимосвязи между содержанием адипокинов, СпРМ с глубиной инвазии опухоли в миометрий у больных РЭ.

Показатель	Глубина инвазии опухоли в миометрий		p
	менее ½	более ½	
Адипонектин, мкг/мл	13,48 (11,28;14,13)	19,92 (19,02;21,79)	p=0,008
Висфатин, нг/мл	22,43 (11,11;26,69)	10,73 (8,74;24,68)	p=0,2
Маресин-1, нг/мл	12,37 (11,09;15,96)	11,91 (10,94;13,92)	p=0,52
Протектин D1, нг/мл	26,14 (19,21;36,92)	41,61 (36,07;47,25)	p=0,02

Также методом логистической регрессии была построена математическая модель, отражающая комбинированное воздействие показателей углеводного, липидного обмена, содержание адипокинов и СпРМ на наличие инвазии при раке эндометрия. На предмет включения в модель исследовали следующие параметры: возраст (лет), индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²), содержание общего холестерина (ммоль/л), ЛПВП, ЛПНП, ТАГ (ммоль/л), глюкозы (ммоль/л), инсулина, содержание адипокинов (адипонектин, висфатин) и СпРМ (протектин-D1, маресин-1). Из всех рассмотренных показателей в итоговый вариант модели были включены следующие параметры: содержание глюкозы, инсулина, висфатина и протектина-D1 в сыворотке крови. При этом, уравнение логистической регрессии для данной прогностической модели имело следующий вид: $\gamma = -11,973 + 8,741 \cdot \text{глюкоза} - 1,762 \cdot \text{инсулин} - 0,298 \cdot \text{протектин D1} - 0,406 \cdot \text{висфатин}$. Чувствительность модели составила 83,3%, специфичность 92,3%, уровень статистической значимости p=0,004, что косвенно отражает комбинированное участие молекулярно-биологических параметров на процессы инвазии при раке эндометрия. Литературные данные относительно ассоциации содержания адипокинов в сыворотке с клинико-морфологическими параметрами опухоли противоречивы [3]. Предположительные механизмы включения адипокинов и специализированных провоспалительных медиаторов в процессы инвазии могут быть связаны с изменением поляризации опухолеассоциированных макрофагов и переключением их фенотипа с иммуносупрессивного на противоопухолевый [4]. Кроме того, есть работы, подтверждающие важное значение протектина D1 в ускользании опухоли из-под иммунного надзора при ряде опухолей [5].

Закключение. Нарушение процессов нейрогуморальной активации оказывает влияние на течение опухолевого процесса. При раке молочной железы в сыворотке крови наблюдается повышение содержания адипонектина и висфатина, по сравнению со здоровыми волонтерами. Кроме того, выявлена ассоциация уровня протектина D1 с размером опухоли. При раке эндометрия выявлено повышение адипонектина, висфатина и протектина D1, а также снижение маресина-1, по сравнению со здоровыми волонтерами. При раке эндометрия уровень адипонектина и протектина D1 изменялся в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий. Кроме того, продемонстрировано сочетанное воздействие уровня глюкозы, инсулина в сыворотке крови, а также уровня протектина D1 и висфатина на наличие инвазии опухоли в миометрий при раке эндометрия. Выявленные закономерности взаимосвязи медиаторов нейрогуморальной регуляции с клинико-

морфологическими характеристиками опухолевого процесса нуждаются в более детальном исследовании.

Список литературы

1. Серeda E.E., Чернышова A.Л., Мамонова Т.Ю. и др. Ассоциация медиаторов жировой ткани с развитием злокачественных новообразований на фоне метаболического синдрома. *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(2):101-110. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-101-110
2. Wada T., Yamamoto Y., Takasugi Y. Adiponectin regulates the circadian rhythm of glucose and lipid metabolism. *J Endocrinol*. 2022;254(2):121-133. DOI: 10.1530/JOE-22-0006.
3. Ray I., Meira L.B., Michael A., Ellis P.E. Adipocytokines and disease progression in endometrial cancer: a systematic review. *Cancer Metastasis Rev*. 2022;41(1):211-242. DOI: 10.1007/s10555-021-10002-6.
4. Babar M.U., Nassar A.F., Nie X. et al. Is Lipid Metabolism of Value in Cancer Research and Treatment? Part II: Role of Specialized Pro-Resolving Mediators in Inflammation, Infections, and Cancer. *Metabolites*. 2024;14(6):314. DOI: 10.3390/metabo14060314.
5. Shao F., Gao Y., Wang W. et al. Silencing EGFR-upregulated expression of CD55 and CD59 activates the complement system and sensitizes lung cancer to checkpoint blockade. *Nat. Cancer*. 2022;3(10):1192-1210. DOI: 10.1038/s43018-022-00444-4.

АКТИВНОСТЬ ЗЕРКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ И КОРКОВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У МОНОЛИНГВОВ И БИЛИНГВОВ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ И ПРОИЗНЕСЕНИИ СЛОВ НА РОДНОМ (РУССКОМ) И НЕРОДНОМ (АНГЛИЙСКОМ) ЯЗЫКАХ

А.А. Скрыбина^{1*}

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (НИ ТГУ), г. Томск, Россия
e-mail: skryabina.anastasiya1994@yandex.ru

Ключевые слова: билингвизм, зеркальные нейроны, корковые взаимодействия, мюритм, спектральная мощность.

Введение. Влияния билингвизма на когнитивные функции человека является актуальной проблемой современной физиологии. Несмотря на то, что доля двуязычного населения земного шара составляет от 50 до 75 % (по оценкам разных авторов) [1,2,3], конкретные механизмы организации двух языков в мозге изучены недостаточно. Неизвестен характер задействования зеркальных нейронов при осуществлении речевых процессов билингвами на родном и неродном языках. Не установлено, имеются ли различия в активности зеркальных нейронов между билингвами и монолингвами при осуществлении данных процессов. Недостаточно изучен характер корковых взаимодействий между областями мозга, содержащими зеркальные нейроны и другими областями мозга у билингвов при осуществлении речевых процессов и у билингвов по сравнению с монолингвами.

Цель. Изучить активность зеркальных нейронов и корковые взаимодействия у монолингвов и билингвов при наблюдении и произнесении слов на родном (русском) и неродном (английском) языках.

Материалы и методы. В качестве испытуемых выступали юноши (18 человек: 9 монолингвов и 9 билингвов) и девушки (36 человек: 17 монолингвов и 19 билингвов) в возрасте от 18 до 29 лет. К монолингвам относили лиц с уровнем владения английским языком A1 (elementary) или A2 (pre-intermediate) по шкале CEFR (Common European Framework of Reference), к билингвам – с уровнем владения английским B2 (upper intermediate) или C1 (advanced). Используемый тип билингвизма: последовательный и

искусственный. Участники эксперимента либо сами произносили эмоциональные («Боль», «Pain») и неэмоциональные слова («Раз», «One»), либо наблюдали за оператором, который произносил те же слова. Перед выполнением деятельности и в процессе ее выполнения регистрировали ЭЭГ монополярно с помощью 24-канального энцефалографа-анализатора «Энцефалан-131-03» в лобных, центральных, височных, теменных и затылочных отведениях по системе «10–20%». В качестве референтов использовали отведения A1 и A2. При обработке полученных данных подсчитывали оценки спектральной мощности и величины кросс-корреляционных коэффициентов на коротких отрезках записи ЭЭГ длительностью 1,5 с следующим образом: за 3 с (этап «фон») и за 1,5 с (этап «подготовка») до произнесения слова и при произнесении слова (этап «выполнение действия»). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10. Для оценки различий по исследуемым показателям между парами этапов в пределах одной серии одной языковой группы использовался критерий Вилкоксона для связанных выборок. Расчёт различий между сравниваемыми группами по величинам коэффициентов кросс-корреляции и спектральной мощности на частоте мю-ритма осуществлялся в программе Microsoft Excel 2010. Расчёт величины различий между сравниваемыми этапами по коэффициентам кросс-корреляции и по оценкам спектральной мощности на частоте мю-ритма проводился на основе вычисленных для каждого этапа деятельности, для каждой серии и по всем испытуемым медиан.

Результаты. Проведённые исследования показали, что у билингвов (мужчин и женщин) при наблюдении и произнесении эмоционального и неэмоционального слов на родном и неродном языках снижение спектральной мощности мю-ритма (рассматриваемое как индикатор активации зеркальных нейронов) наблюдается на разных частотах данного ритма в разных группах центральных отведений ЭЭГ. В то же время у монолингвов (мужчин и женщин) в указанных условиях снижение спектральной мощности мю-ритма в центральных отведениях ЭЭГ незначительно, либо отсутствует вовсе. Приведённые результаты могут указывать на рост числа «коммуникативных» зеркальных нейронов в центральных зонах коры за счет нейрогенеза у билингвов при освоении второго языка, что согласуется с рядом литературных данных [4,5]. Помимо сказанного, установлено, что различия между билингвами и монолингвами в динамике спектральных характеристик и корковых взаимодействий между центральными и другими зонами коры на частоте мю-ритма более выражены при произнесении эмоционального и неэмоционального слов на неродном языке, чем при осуществлении данной деятельности на родном языке. Возможный механизм реализации данной закономерности – привлечение дополнительных мозговых структур или нейронных групп в пределах одной структуры при реализации речевых процессов на неродном языке, по сравнению с осуществлением речевой деятельности на родном языке [6]. Различия в динамике указанных показателей как у билингвов, так и у монолингвов наблюдались и при осуществлении речевой деятельности, имеющей разную эмоциональную окрашенность (наблюдение и произнесение эмоционального и неэмоционального слов на родном и неродном языках). Вероятно, речевая деятельность, связанная с эмоциональными словами, помимо ряда других эмоциогенных структур, может активировать и «эмоциональные» зеркальные нейроны. Обнаружено влияние гендерных различий на спектральные характеристики и корковые взаимодействия на частоте мю-ритма при наблюдении и произнесении эмоционального и неэмоционального слов на родном и неродном языках, что, вероятно, объясняется особенностями латеральной организации мозга у мужчин и женщин. Помимо этого, наблюдали отчётливую зависимость спектральной мощности и корковых взаимодействий на частоте мю-ритма от вида и этапа выполняемой сенсомоторной деятельности как у монолингвов (мужчин и женщин), так и у билингвов (мужчин и женщин). Указанные результаты согласуются с полученными ранее данными [7].

Заключение. Полученные данные указывают на важную роль зеркальных нейронов в формировании билингвизма. Показали, что активность «коммуникативных» зеркальных

нейронов и корковые взаимодействия на частоте мю-ритма между центральными и другими зонами коры при наблюдении и произнесении эмоционального и неэмоционального слов на родном и неродном языках существенно отличаются у монолингвов и билингвов и зависят от языка, на котором осуществляется речевая деятельность, от эмоциональной значимости слов, гендерных различий между испытуемыми, вида и этапа выполняемой сенсомоторной деятельности. Полученные результаты свидетельствуют о том, что сенсомоторная деятельность при наблюдении и произнесении эмоционального и неэмоционального слов на родном и неродном языках у билингвов и монолингвов реализуется разными функциональными системами.

Список литературы

1. Андреева И.А. Особенности развития детей-билингвов дошкольного возраста. Развитие социально-устойчивой инновационной среды непрерывного педагогического образования. 2019;56.
2. Наймушин А.И. Современные направления исследований в сфере изучения языков и билингвизма. *Язык. Культура. Общество*. 2019;149-153.
3. Belov N.S., Solotareff S., Zhukova T.A., Sevenyuk S.A., Selimov T.S. Bilingual education and paul diel method. *Deutsche Internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft*. 2021;8:45-47.
4. Mårtensson, J., Eriksson, J., Bodammer, N.C., Lindgren, M., Johansson, M., Nyberg, L., Lövdén, M. Growth of language-related brain areas after foreign language learning. *NeuroImage*. 2012;63(1):240-244. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.043
5. Grundy J.G., Anderson J.A.E., Bialystok E. Neural correlates of cognitive processing in monolinguals and bilinguals. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017;1396(1):183-201. DOI: 10.1111/nyas.13333
6. DeLuca V., Segaert K., Mazaheri A., Krott A. Understanding bilingual brain function and structure changes? U Bet! A Unified Bilingual Experience Trajectory model. *Journal of Neurolinguistics*. 2020;56:1-14. DOI: 10.1016/j.jneuroling.2020.100930
7. Кохова М.В., Скрыбина А.А., Светлик М.В., Бушов Ю.В. Корковые взаимодействия у монолингвов и билингвов при наблюдении, произнесении и мысленном воспроизведении слов на родном и неродном языках. *Вестник психофизиологии*. 2020; 3:99-104.

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ ПРИ АКТИВАЦИИ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

Л.В. Смаглий^{1,2*}, С.В. Гусакова¹, В.С. Гусакова¹, Т.Н. Зайцева¹, М.А. Пшемьский¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава

России, г. Томск, Россия

² ФГБУН «Северский биофизический научный центр» Федерального медико-биологического агентства, г. Северск, Россия

e-mail: lud.smagly@yandex.ru

Ключевые слова: гладкомышечные клетки, легочная артерия, гипоксия.

Введение. Легочная гипертензия является частым осложнением заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся развитием хронической гипоксии. Легочная гипертензия характеризуется устойчивым повышением давления в легочной артерии (ЛА) вследствие повышения сопротивления в легочных сосудах и хронической вазоконстрикции. Гипоксия может являться как причиной, так и следствием легочной гипертензии вследствие застоя крови в малом круге кровообращения [1]. X.Z. Sun с соавт. обнаружили, что в условиях хронической гипоксии изменяется внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} гладкомышечных клеток легочной артерии (ГМК ЛА) [2]. При острой гипоксии

наблюдается ингибирование потенциал-зависимых калиевых (K_v) каналов. последующая деполяризация мембраны и повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что приводит сокращению ГМК ЛА и сужению просвета сосуда [3]. Повышение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и последующее сокращение гладкой мускулатуры легочных сосудов обусловлено активацией кальциевых каналов [4]. В регуляции тонуса стенки легочных сосудов помимо ионных каналов большую роль играют сигнальные молекулы, в том числе пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды: АТФ, АДФ, УТФ и УДФ. При гипоксии концентрация АТФ в кровотоке повышается за счет высвобождения из эритроцитов, что играет особую роль в регуляции тонуса стенки сосудов. По данным Sparague и его коллег, повышение концентрации внеклеточного АТФ приводит к повышению концентрации NO, выделяемые эндотелиальными клетками и приводящих в дальнейшем к расслаблению гладких миоцитов легочных сосудов. Показано, что у пациентов с первичной лёгочной гипертензией этот механизм нарушен [5].

Цель. Исследовать влияние активаторов пуринаергических рецепторов на сократительную активность гладкомышечных клеток легочной артерии крысы в условиях гипоксии.

Материалы и методы. Исследование сократительной активности кольцевых сосудистых сегментов ЛА крысы проводили с использованием четырехканальной механографической установки Myobath II и аппаратно-программного обеспечения LAB-TRAX-4/16 (WPI, Германия). Амплитуду сократительных ответов сегментов рассчитывали в процентах от амплитуды контрольного сокращения, вызванного раствором 15 мМ KCl, которые принимали за 100%. Для моделирования хронической гипоксии у крыс белых аутбредных крыс-самцов линии Wistar массой тела 270–350 грамм помещали в гипоксическую камеру, вентилируемую газовой смесью, содержащей 10% O₂ (PaO₂ = 40 mm Hg). Влияние острой гипоксии на сократительную активность ГМК ЛА (in vitro) моделировали азрацией инкубационных растворов аргоном в течении 6 мин. При этом содержание кислорода в растворе поддерживали на уровне не более 10,0 ± 0,5 об.% и контролировали портативным оксиметром HI 9146-04 (HANNA, Германия). Сегменты ЛА инкубировали в гипоосмотическом растворе, полученном путем снижения концентрации NaCl до 40 мМ, в течение 30 мин перед добавлением тестирующих растворов и соединений.

Результаты. Добавление АТФ к сегментам ЛА здоровых крыс Wistar в отсутствии предсокращающих факторов в концентрациях 500 и 1000 мкМ АТФ приводило к развитию транзиторных низкоамплитудных сократительных ответов. амплитудой 3,1 (1,9; 4,0) % и 20,2 (16,9; 28,5) % ($p < 0,05$, $n = 6$) от контрольного сокращения на гиперкалиевый раствор Кребса (15 мМ KCl), соответственно. Далее при исследовании базального тонуса сегментов использовали АТФ в концентрации 500 мкМ. В сосудах, полученных от крыс, содержащихся в условиях хронической гипоксии, наблюдалось увеличение амплитуды сократительных ответов ГМК ЛА на действие 500 мкМ и 1000 мкМ АТФ до 23,7 (20,5; 26,4) % и 26,1 (23,9; 28,4) % ($p < 0,05$, $n = 3$), соответственно, от контрольного сокращения на гиперкалиевый раствор Кребса (15 мМ KCl). В модели острого воздействия гипоксии изменения амплитуды АТФ-индуцированного ответа не наблюдалось. Помещение сосудистых сегментов в гипоосмотическую среду (40 мМ NaCl) с нормальной оксигенацией вызывало развитие транзиторного сократительного ответа амплитудой 69,5 (65,3; 85,4) % и длительностью 32,5 (30,0; 39,0) мин ($n=11$) от контрольного гиперкалиевого сокращения (15 мМ KCl). АТФ (500 мкМ) не оказывал статистически значимого влияния на амплитуду гипоосмотической стрикции (80,5 (74,9; 86,0) % ($p>0,05$, $n=6$), однако подавлял фазу расслабления: в присутствии АТФ гипоосмотическая стрикция приобретала поддерживаемый характер. Помещение сегментов ЛА в гипоосмотическую среду (40 мМ NaCl) вызывало развитие транзиторного сократительного ответа амплитудой 41,9 (37,8; 45,9) % от контрольного гиперкалиевого сокращения (15 мМ KCl) и длительностью 40 мин ($n=3$). После чего сегменты полностью восстанавливали исходное МН. При этом величина гипоосмотической стрикции сегментов ЛА крыс в модели хронической гипоксии была

ниже по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$). В присутствии 500 мкМ АТФ амплитуда гипоосмотической стрикции несколько увеличилась, составив 52,7 (49,3; 56,0) % от контрольного гиперкалиевого сокращения ($p < 0,05$, $n = 3$), а длительность составила 37,0 (36,5; 37,5) мин, что статистически значимо не отличается от результатов в отсутствии АТФ ($p > 0,05$, $n = 3$). Инкубация сегментов в гипоксическом гипоосмотическом растворе уменьшала амплитуду гипоосмотической стрикции (45,3 (42,8; 47,5) % ($n=11$, $p>0,05$) по сравнению с данными, полученными в условиях нормоксии, но не влияла на длительность стрикции ($n = 11$, $p > 0,05$). В условиях гипоксии добавление АТФ (500 мкМ) приводило к развитию гипоосмотической стрикции амплитудой (60,6 (55,9; 65,3) % ($n=2$), что достоверно ниже амплитуды гипоосмотической стрикции в нормоксическом растворе. При этом сегменты сохраняли способность к восстановлению исходного МН, длительность стрикции составила 43,0 (42,5; 43,5) мин ($n=2$, $p<0,05$).

Заключение. Условия хронической гипоксии увеличивали амплитуду сократительных ответов ГМК ЛА на действие 500 мкМ АТФ. В модели острой гипоксии инкубация сегментов ЛА в гипоосмотическом растворе снижала величину АТФ-индуцированных сократительных ответов, при этом как хроническая, так и острая гипоксия снижали величину гипоосмотической стрикции. АТФ подавлял способность сегментов восстанавливать исходное механическое напряжение после гипоосмотической стрикции в условиях нормоксии, но не в условиях острой и хронической гипоксии. При этом хроническая гипоксия увеличивала амплитуду гипоосмотической стрикции в присутствии АТФ, тогда как острая гипоксия – уменьшала.

Список литературы

1. Cahill E., Rowan S.C., Sands M., Banahan M., Ryan D. et al. The pathophysiological basis of chronic hypoxic pulmonary hypertension in the mouse: vasoconstrictor and structural mechanisms contribute equally. *Exp. Physiol.* 2012;97(6):796–806. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.065474
2. Sun X.-Z., Tian X.Y., Wang D.W., Li J. Effects of fasudil on hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18(7):959–964.
3. Roman R.M., Feranchak A.P., Salter K.D., Wang Y., Fitz J.G. Endogenous ATP release regulates Cl⁻ secretion in cultured human and rat biliary epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1999;276(6):G1391-1400. DOI: 10.1152/ajpgi.1999.276.6.G1391.
4. Lang F., Busch G.L., Ritter M., Völkl H., Waldegger S. et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. *Physiol. Rev.* 1998;78(1):247–306. DOI: 10.1152/physrev.1998.78.1.247.
5. Sprague R.S., Ellsworth M.L. Erythrocyte-derived ATP and perfusion distribution: Role of intracellular and intercellular communication. *Microcirc. N. Y. N.* 2012; 19(5):430–439. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00158. x.

СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА КАРДИОМИОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА И ГИПЕРГЛИКЕМИИ

А.И. Сорокина¹ *, Д.С. Кондратьева¹, С.А. Афанасьев¹

¹ НИИ кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия

e-mail: sorokina.anastasia.igorevna@yandex.ru

Ключевые слова: лактатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, 3-гидроксиацил-кофермент А дегидрогеназа.

Введение. Сахарный диабет (СД) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) относятся к числу самых распространённых заболеваний в мире и часто сопутствуют друг другу. Метаболические нарушения, связанные с СД, в значительной степени усугубляют течение и ухудшают прогноз исхода у пациентов с ИБС. Это связано, в том числе, и с нарушением

энергообразования в кардиомиоцитах при данных патологиях. В клетках сердца в нормальных условиях синтезируется необходимое количество АТФ в основном при β -окислении жирных кислот и окислении глюкозы. Примерно 60–90% энергии поступает при окислении жирных кислот, а остальные 10–40% – при окислении глюкозы, вклад аминокислот и кетоновых тел относительно невелик [1]. В условиях недостатка кислорода в кардиомиоцитах происходит усиление процессов анаэробного окисления глюкозы, тогда как при СД в качестве энергетических субстратов выступают исключительно жирные кислоты. Вместе с тем, как меняются пути синтеза АТФ в кардиомиоцитах в условиях сочетанного воздействия ишемии и СД, ассоциированного с гипергликемией, недостаточно изучено.

Цель: определение содержания ферментов энергетического обмена: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), 3-гидроксиацил-кофермент А дегидрогеназы (ГАДГ) в миокарде крыс на фоне гипергликемии, хронической ишемии миокарда и при их сочетанном воздействии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 44 крысах-самцах линии Вистар, рандомизированных на 4 группы. Первую группу (контроль) составили интактные животные. Животным второй группы моделировали состояние хронической гипергликемии, используя модель экспериментального СД 1 типа (однократное внутривенное введение стрептозотоцина, 65 мг/кг). СД формировался в течение 6 недель. Крысам третьей группы формировали состояние хронической ишемии миокарда в течение 6–8 недель после моделирования инфаркта миокарда. В течение этого периода времени у крыс формировался постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) [2]. Инфаркт миокарда моделировали при помощи окклюзии левой нисходящей коронарной артерии крыс в условиях общего наркоза (золетил, 30 мг/кг). Животным четвертой группы моделировали сочетанную патологию (ПИКС+СД), для этого сначала крысам моделировали инфаркт миокарда, затем через 2 недели им вводили стрептозотцин (65 мг/кг) для формирования СД. После окончания эксперимента, образцы миокарда замораживали и хранили в низкотемпературном холодильнике при температуре -80°C до последующих исследований. Содержание белков СДГ и ГАДГ определяли методом Вестерн-блоттинга. Белки выделяли из образцов миокарда левого желудочка, затем проводили электрофоретическое разделение белков в системе двух гелей по методу Лэмли. Перенос белков осуществляли методом полусухого электроблоттинга. Использовали первичные антитела для СДГ (1:1000, кат. № SAB2102103, Sigma-Aldrich, США), для ГАДГ (1:2500, кат. № SAB2101011, Sigma-Aldrich, США). Содержание белков (СДГ и ГАДГ) рассчитывали относительно общего белка и выражали в условных единицах оптической плотности на мг общего белка (усл. ед. опт. плотн. / мг общего белка). Определение активности лактатдегидрогеназы проводили при помощи набора Lactate Dehydrogenase Activity Assay Kit (кат. № MAK066A, Sigma-Aldrich, США). Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 12. Количественные показатели выборки крыс оценивались на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как выборка не соответствовала нормальному распределению, значимость различий между независимыми выборками оценивали при помощи непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий между группами проводили апостериорные сравнения с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты представлены как медиана и верхний и нижний квартили – Me [Q1; Q3]. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Определение активности ЛДГ в миокарде животных показало статистически значимое снижение фермента в группах крыс с СД и ПИКС на 26 и 11% соответственно, относительно значений группы контроля. Уровень ЛДГ в миокарде крыс группы сочетанной патологии был статистически значимо выше на 100, 171 и 124% относительно соответствующих значений групп интактных крыс, СД и ПИКС, соответственно (рис. 1).

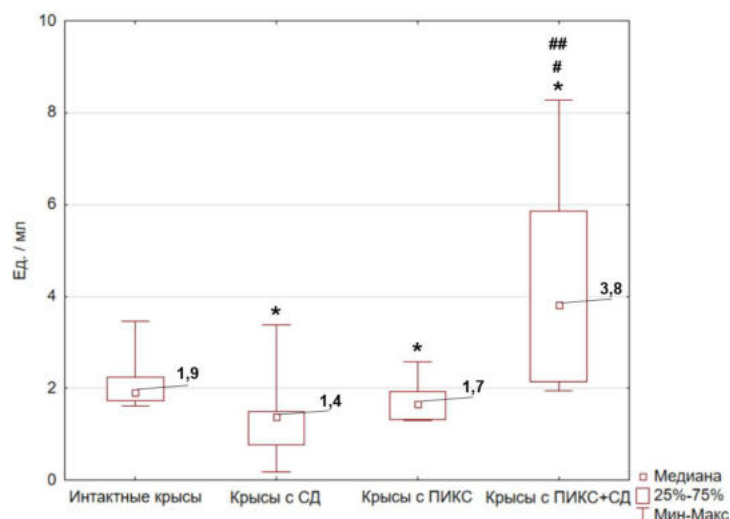


Рисунок 1 – Уровень активности лактатдегидрогеназы в миокарде интактных крыс, крыс с сахарным диабетом, крыс с постинфарктным кардиосклерозом и крыс с сочетанной патологией
Примечание: * – $p < 0,05$ уровень статистической значимости по отношению к интактной группе; # – $p < 0,05$ уровень статистической значимости по отношению к группе крыс с сахарным диабетом; ## – $p < 0,05$ уровень статистической значимости по отношению к группе крыс с постинфарктным кардиосклерозом

В миокарде крыс групп с сахарным диабетом, постинфарктным кардиосклерозом и сочетанной патологией содержание СДГ было статистически значимо ниже на 40, 22 и 41% относительной соответствующего показателя группы интактных животных. Кроме того, содержание СДГ в миокарде крыс группы сочетанной патологии было статистически значимо ниже на 25% по сравнению с соответствующим показателем группы постинфарктного кардиосклероза (рис. 2А).

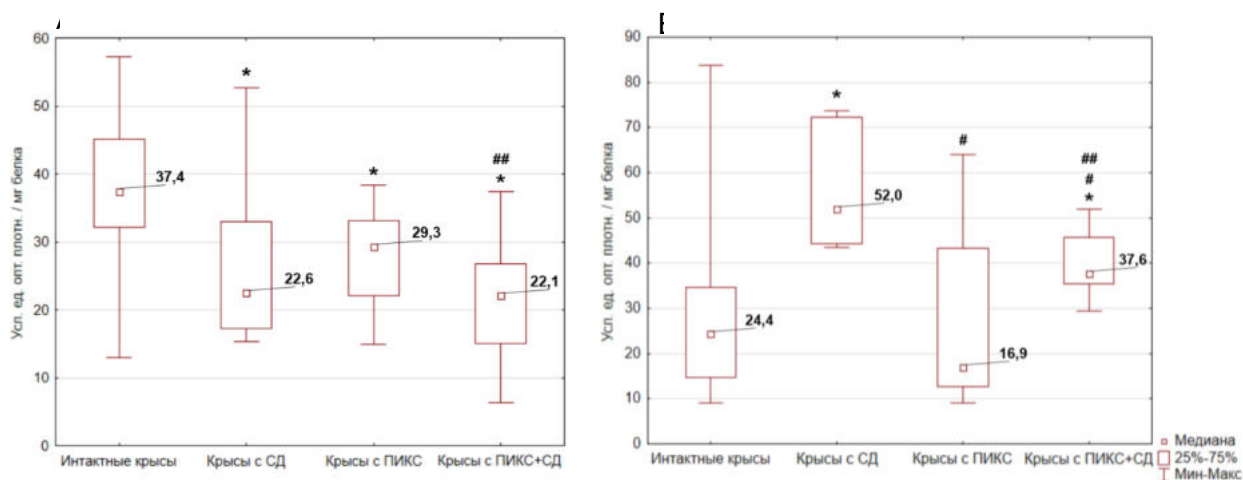


Рисунок 2 – Уровень экспрессии сукцинатдегидрогеназы (А) и 3-гидроксиацил-кофермент А дегидрогеназы (Б) в миокарде крыс

Примечание: * – $p < 0,05$ уровень статистической значимости по отношению к интактной группе; # – $p < 0,05$ уровень статистической значимости по отношению к группе крыс с сахарным диабетом; ## – $p < 0,05$ уровень статистической значимости по отношению к группе крыс с постинфарктным кардиосклерозом.

Исследование содержания ГАДГ в миокарде крыс выявило, что в группе с СД его уровень был больше на 113%, а в группе с ПИКС+СД – на 54% по сравнению с таковым показателем контрольной группы. Также наблюдалось более низкое количество этого фермента на 68 и 28% в группах крыс с ПИКС и с ПИКС+СД, соответственно, относительно группы с СД. В группе с сочетанной патологией этот показатель имел значение на 122% больше по сравнению с таковым в группе крыс с ПИКС (рис. 2Б).

Заключение. На основании полученных результатов можно отметить, что при СД метаболические нарушения сопровождаются значительными изменениями активности ключевых ферментов энергетического обмена. Так, снижение уровня экспрессии ЛДГ и

СДГ, указывает на угнетение процессов гликолиза и цикла трикарбоновых кислот. В то же время повышение экспрессии ГАДГ свидетельствует о переключении энергетического метаболизма при развитии СД на окисление жирных кислот, что является компенсаторным механизмом в условиях дефицита глюкозы как энергетического субстрата. Известно, что при развитии хронической ишемии миокарда происходит смещение энергетического метаболизма кардиомиоцитов в сторону анаэробного окисления глюкозы в результате дефицита кислорода и ингибирования активности β -окисления жирных кислот [3]. Формирование ПИКС у крыс в нашем исследовании сопровождалось снижением экспрессии ЛДГ и СДГ, и тенденцией к уменьшению уровня экспрессии ГАДГ, что может говорить о снижении активности гликолиза, цикла Кребса и β -окисления жирных кислот. Такие изменения отражают нарушение энергообмена в поврежденном миокарде и могут способствовать прогрессированию сердечной недостаточности из-за дефицита АТФ. В работе Кондратьевой Д.С. (2024) при развитии постинфарктного ремоделирования сердца также было выявлено уменьшение экспрессии СДГ и ГАДГ, и отмечено снижение активности ЛДГ по сравнению с группами контроля [4]. Вместе с тем при сочетанном воздействии хронической гипергликемии и ишемии миокарда наблюдается снижение уровня экспрессии СДГ, что указывает на угнетение энергообмена в цикле трикарбоновых кислот. В то же время повышение уровней ЛДГ и ГАДГ свидетельствует о компенсаторной активации анаэробного гликолиза и β -окисления жирных кислот. Эти изменения отражают адаптацию клеточного метаболизма к условиям энергетического дефицита, при котором сохраняется утилизация как глюкозы, так и жирных кислот. Таким образом, моновариантное развитие хронической гипергликемии и ишемии миокарда приводит к нарушению путей синтеза АТФ, как в процессе окисления глюкозы, так и жирных кислот, что указывает на снижение энергообеспеченности кардиомиоцитов крыс. Тогда как при сочетанном воздействии гипергликемии и ишемии наблюдается сохранение активности процессов окисления глюкозы и жирных кислот в кардиомиоцитах.

Список литературы

1. Li D., Zhang L., Gong Q., et al. The role of myocardial energy metabolism perturbations in diabetic cardiomyopathy: from the perspective of novel protein post-translational modifications. *Clinical Epigenetics*. 2025;17(15). DOI: 10.1186/s13148-025-01814-2.
2. Litwin S.E., Katz S.E., Morgan J.P., Douglas P.S. Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. *Circulation*. 1994;89(1):345–354. DOI: 10.1161/01.cir.89.1.345.
3. Третьякова О.С., Заднипряный И.В. Биоэнергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия*. 2020;4(1):52–62. DOI: 10.17116/operhirurg2020401152.
4. Кондратьева Д.С. Кардиотропный эффект гипергликемии и его механизмы в условиях хронической ишемии миокарда : дис... д-ра биол. наук: 3.3.3 – Томск, 2024. – 301 с.

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ β 1- И β 2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ С ПАТТЕРНАМИ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.В. Степанов^{1*}, Т.Ю. Реброва¹, Д.С. Кондратьева¹, С.А. Афанасьев¹

¹ НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

e-mail: i_v_stepanov@mail.ru

Ключевые слова: β -адренорецепторы, фиброз миокарда, ишемическая болезнь сердца, ремоделирование.

Введение. Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) характеризуется окклюзией коронарных артерий и сопровождается прогрессирующими процессами ремоделирования миокарда. Ключевую роль в этом процессе играет гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) и гиперкатехоламинемия [1]. В качестве компенсаторной реакции на это, в кардиомиоцитах происходит два ключевых процесса: даун-регуляция β_1 - (ADRB1) и десенситизация β_2 -адренорецепторов (ADRB2). Изначально инициируется кардиопротекторный механизм, призванный оградить клетку от токсического воздействия постоянного избытка катехоламинов, но с течением времени он истощается - при этом миокард теряет способность адекватно отвечать на адренергическую стимуляцию, что проявляется снижением сократительной функции сердца [1]. Патоморфологическим субстратом этого процесса является диффузное разрастание соединительной ткани в миокарде. В настоящее время ADRB1 рассматриваются преимущественно в контексте регуляции инотропной функции. В свою очередь ADRB2, которые экспрессируются также на кардиальных фибробластах, также обладают потенциальным антифибротическим эффектом, опосредованным регуляцией ключевого провоспалительного и профибротического сигнального каскада TGF- β 1/Smad [2]. Таким образом, нарушение баланса в системе β -адренорецепторов может быть не просто индикатором, но и определяющим маркером, непосредственно связанным с фиброзом миокарда. Однако взаимосвязь между уровнем экспрессии ADRB1 и ADRB2 и специфическими паттернами миокардиального фиброза при хронической ишемической болезни сердца остается малоизученной. Несмотря на анатомо-физиологические различия между камерами сердца, ушко правого предсердия (УПП), получаемое интраоперационно, является широко используемым и доступным источником миокардиальной ткани. Современные исследования подтверждают, что патологические изменения в кардиомиоцитах УПП репрезентативно отражают ключевые молекулярные пути ремоделирования, характерные для миокарда левого желудочка, что делает эту ткань подходящей моделью для изучения системных процессов при ИБС [3, 4, 5].

Цель. Оценить взаимосвязь между уровнем экспрессии β_1 - (ADRB1) и β_2 -адренорецепторов (ADRB2) в кардиомиоцитах с паттернами миокардиального фиброза у пациентов с хронической ИБС.

Материалы и методы. В исследование включены 29 пациентов с хронической ИБС (средний возраст составил $68,5 \pm 8$ лет), перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Интраоперационно были получены тканевые образцы ушка правого предсердия. Забранный материал фиксировали в течение 24 часов в 10% забуференном нейтральном формалине, затем выполняли стандартную автоматизированную гистологическую проводку и заливку в парафин. С помощью ротационного микротомы изготавливали срезы фрагментов УПП толщиной 2-3 мкм. Для оценки наличия и выраженности фиброза препараты окрашивали по методу Ван Гизона в соответствии со стандартным протоколом. Иммуногистохимическое исследование проводилось с применением кроличьих поликлональных антител к ADRB1 (Huabio) и кроличьих моноклональных антител к ADRB2 (клон EPR707(N), Abcam) на автоматизированном иммунофлуоресцентном Leica BOND-MAX (Германия). Иммуногистохимически оценивали наличие экспрессии и процент кардиомиоцитов, экспрессирующих ADRB1 и ADRB2, также проводилась оценка интенсивности (низкая, средняя, высокая) и характера (гомогенный/гетерогенный) окрашивания. Параллельно проводилась гистологическая оценка фиброза на препаратах, окрашенных по Ван Гизону (оценивали его наличие, общий процент, локализацию: субэндокардиальный, интерстициальный, периваскулярный, субэпикардиальный), также оценивали наличие воспаления на отсканированных с помощью гистосканера Leica Aperio AT2 (Германия) микропрепаратах. Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера ($p < 0,05$).

Результаты. Фиброз различной степени выраженности был выявлен у всех пациентов (100%), что согласуется с тяжестью хронической ишемии и показаниями к АКШ. Средний показатель по проценту фиброза составила $59,5 \pm 16,7\%$. Экспрессия ADRB1 и ADRB2 в кардиомиоцитах обнаружена у 96,6% и 86,2% пациентов соответственно (Рис.1). Статистический анализ выявил достоверные ассоциации: более низкая интенсивность экспрессии ADRB1 ассоциирована с высокой интенсивностью субэндокардиального фиброза ($p=0,038$), в то время как низкая или отсутствующая экспрессия ADRB2 - с более высокой интенсивностью фиброза в субэпикардиальной зоне ($p=0,017$). Признаки воспаления были выявлены в 27,6% случаев) и не показали значимой корреляции ни с экспрессией рецепторов, ни с параметрами фиброза ($p>0,05$).

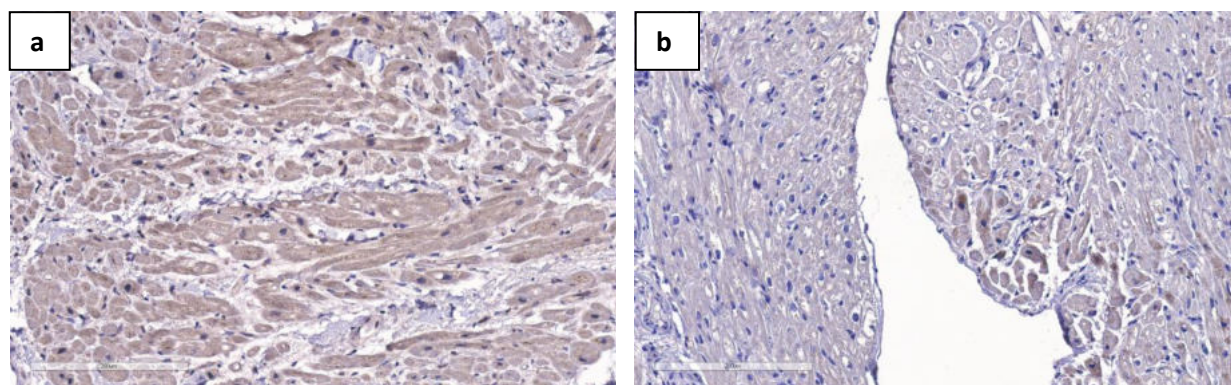


Рисунок 1. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ADRB1 (a) и ADRB2 (b). Масштабная линейка соответствует 200 μm

Закключение. Показано, что снижение экспрессии ADRB1 и ADRB2 в кардиомиоцитах у пациентов с ИБС ассоциировано с развитием фиброза, при этом, имеются отличия в паттернах его локализации. Полученные данные позволяют предположить, что в субэндокардиальном слое, наиболее уязвимом к ишемии вследствие высокого внутрижелудочкового давления крови, потеря ADRB1-опосредованной сигнализации способствует усилению энергетического дефицита в клетках и запускает ремоделирование. В свою очередь, обнаруженная нами ассоциация между сниженной экспрессией ADRB2 в кардиомиоцитах и субэпикардиальным фиброзом, может указывать на параллельное снижение антифибротической сигнализации через ADRB2 на фибробластах, что и является непосредственной причиной фиброгенеза, однако данная гипотеза требует дополнительного подтверждения. Полученные результаты подтверждают роль β -адренорецепторов как активных участников структурного ремоделирования миокарда и открывают перспективы для дополнительных исследований с целью определения потенциальных маркеров, взаимосвязанных с этим патологическим процессом. Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № государственной регистрации 122020300183-4. Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Список литературы

1. Mahmood A, Ahmed K, Zhang Y. β -Adrenergic Receptor Desensitization/Down-Regulation in Heart Failure: A Friend or Foe? *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 1;9:925692. doi: 10.3389/fcvm.2022.925692. PMID: 35845057; PMCID: PMC9283919.
2. Wan R, Wang L, Duan Y, Zhu M, Li W, Zhao M, Yuan H, Xu K, Li Z, Zhang X, Yu G. ADRB2 inhibition combined with antioxidant treatment alleviates lung fibrosis by attenuating TGF β /SMAD signaling in lung fibroblasts. *Cell Death Discov*. 2023 Nov

- 4;9(1):407. doi: 10.1038/s41420-023-01702-9. PMID: 37923730; PMCID: PMC10624856.
3. Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Шипулин В.В., Чумакова С.П., Рябова Т.Р., Стельмашенко А.И., Беляева С.А., Лелик Е.В. Современные клинико-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(1):20–29. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29>.
 4. Linna-Kuosmanen S, Schmauch E, Galani K, Ojanen J, Boix CA, Örd T, Toropainen A, Singha PK, Moreau PR, Harju K, Blazeski A, Segerstolpe Å, Lahtinen V, Hou L, Kang K, Meibalan E, Agudelo LZ, Kokki H, Halonen J, Jalkanen J, Gunn J, MacRae CA, Hollmén M, Hartikainen JEK, Kaikkonen MU, García-Cardena G, Tavi P, Kiviniemi T, Kellis M. Transcriptomic and spatial dissection of human ex vivo right atrial tissue reveals proinflammatory microvascular changes in ischemic heart disease. *Cell Rep Med*. 2024 May 21;5(5):101556. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101556.
 5. Mulari S, Eskin A, Lampinen M, Nummi A, Nieminen T, Teittinen K, Ojala T, Kankainen M, Vento A, Laurikka J, Kupari M, Harjula A, Tuncbag N, Kankuri E. Ischemic Heart Disease Selectively Modifies the Right Atrial Appendage Transcriptome. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 2;8:728198. doi: 10.3389/fcvm.2021.728198.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОГО АППАРАТА МЕДЛЕННЫХ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ

Н. А. Стукалова^{1*}, О.П. Герцен¹, М.В. Жигулина¹, В.О. Вотинова¹, А. Е. Цыбина¹,
Л.В. Никитина¹

¹ ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН), г. Екатеринбург, Россия
e-mail: nn.spiridonova@gmail.com

Ключевые слова: атрофия, функциональная разгрузка, скелетные мышцы

Введение. Состояние функциональной разгрузки скелетных мышц наблюдается у больных на длительном постельном режиме, при спинальных травмах и опорно-двигательных нарушениях [1], а также в условиях космического полёта [2], и сопровождается атрофией мышечных волокон. Проблема противодействия мышечной атрофии «от бездействия» является социально значимой для космической, клинической и реабилитационной медицины. В настоящее время, несмотря на определенные успехи, ни кинезитерапевтические, ни фармакологические подходы к этой проблеме, часто являясь громоздкими и дорогостоящими, не позволяют полностью преодолеть развитие мышечной атрофии. Изучение молекулярных механизмов изменения скелетной мышцы при функциональной разгрузке поможет в создании новых подходов для лечения, поддержания функции мышц, а также для предотвращения мышечной атрофии. В ходе информационного поиска был выявлен значительный пробел в исследованиях молекулярных механизмов атрофии, интегрирующий комплекс исследований гель-электрофорезом тяжелых и легких цепей миозина для анализа изоформного состава, а также метода искусственной подвижной системы, позволяющего моделировать взаимодействие актиновых и миозиновых филаментов, где бы использовались различные комбинации белков (миозин, актин, тонкий филамент). Это ограничивает понимание вклада ключевых белков поперечно-полосатых мышц в развитие атрофических изменений и особенностей актин-миозинового взаимодействия после функциональной разгрузки. Восполнение этого пробела критически важно для разработки таргетных стратегий предотвращения атрофии, что подчеркивает актуальность предлагаемого исследования.

Цель настоящего исследования - изучить молекулярные механизмы актин-миозинового взаимодействия в камбаловидной мышце крыс при функциональной разгрузке.

Материалы и методы В качестве модели атрофии при функциональной разгрузке используется метод вывешивания крыс в антиортостатическом положении для создания физиологических эффектов невесомости в течение длительного периода времени. В работе использовались 2 группы крыс Wistar: контрольная (С, N=8) и группа с функциональной разгрузкой задних конечностей в течение 14 дней (НУ, N=7). Все процедуры с участием животных были проведены в соответствии с Законом Великобритании о животных (научные процедуры) (1986), Директивой ЕС 2010/63/EU и были одобрены Физиологической секцией Биоэтической комиссии Института медико-биологических проблем РАН (протокол № 639 от 18 апреля 2023 г.). Миозин был получен из камбаловидной мышцы крыс всех исследуемых групп по методу Margossian и Lowey [3]; аналогично был получен миозин кролика. Актин выделен из ацетонового порошка спинных мышц кролика по методу Pardee [4]. Нативный тонкий филамент был получен из камбаловидной мышцы крыс всех исследуемых групп. Тропонин выделяли из ацетонового порошка по методу Potter [5] камбаловидной мышцы крыс. Рекombинантный человеческий тропомиозин был экспрессирован в клетках E. coli штамма C41 (DE3). Определение соотношения изоформ тяжелых (МНС) и легких (MLC) цепей миозина происходило с помощью с помощью вертикального денатурирующего полиакриламидного гель-электрофореза с додецил сульфатом натрия. Окрашивание готовых гелей происходило с использованием красок Кумасси, Pro-Q Diamond Phosphoprotein и Sypro Ruby (Sigma Aldrich). Характеристики актин-миозинового взаимодействия определяли методом искусственной подвижной системы (in vitro motility assay), представляющего собой визуализацию движения флуоресцентно меченного актина по головкам миозина камбаловидной мышцы.

Результаты Максимальная скорость скольжения актина, реконструируемого (РТФ) и нативного тонкого филамента (НТФ) по миозину камбаловидной мышцы в группе крыс с вывешиванием задних конечностей (НУ) выросла на 24%, 19% и 20% (Таблица 1) соответственно по сравнению со скоростью в контрольной группе крыс (С). Скорость нативного тонкого филамента по скелетному миозину кролика в группе с вывешиванием конечностей выросла на 24% по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики актин-миозинового взаимодействия, полученные методом искусственной подвижной системы для миозина камбаловидной мышцы миозину в контрольной (С) группе и группе с вывешиванием (НУ) крыс. КСМ – скелетный миозин кролика, КМ – скелетный миозин крысы. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SD; * - значимое отличие от контрольной группы

	С	НУ
Максимальная скорость скольжения, мкм/сек		
КМ + F-актин	1.30 $\pm$ 0.10	1.61 $\pm$ 0.13*
КМ + НТФ	1.12 $\pm$ 0.10	1.34 $\pm$ 0.11*
КСМ + НТФ	3.79 $\pm$ 0.25	4.70 $\pm$ 0.28*
КМ + РТФ	2.83 $\pm$ 0.12	3.37 $\pm$ 0.06*

Соотношение МНС в камбаловидной мышце группы с вывешиванием сместилось с МНС I на МНС IIa на 26 % по сравнению с контрольной группой (см. Таблица 2). У крыс контрольной группы в камбаловидной мышце содержались три изоформы существенных MLC: MLC 1s/ v, MLC 1s, MLC 1f. В группе с вывешиванием MLC 1s исчез, относительное содержание ЛЦМ 1s/v незначительно увеличилось на 2 %, MLC 1f увеличился на 13 %. В группе с вывешиванием соотношение регуляторных MLC сместилось с медленной MLC 2s на быструю MLC 2f на 22 %. Различий в фосфорилировании MLC 2s между двумя группами не наблюдалось. Однако фосфорилирование MLC 2f отсутствовало в С группе и наблюдалось в группе с НУ (табл. 2).

Таблица 2. Анализ изоформ тяжелых цепей и легких цепей миозина камбаловидной мышцы крыс контрольной группы (С) и группы с вывешиванием. Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ SD; * - значимое различие по сравнению с контрольной группой

	МНС, %		MLC 1, %			MLC 2, %		MLC 2 фосфорилирование, %	
	МНС I	МНС IIa	MLC 1s	MLC 1s/v	MLC 1f	MLC 2s	MLC 2f	MLC 2s	MLC 2f
С	91 $\pm$ 3	9 $\pm$ 3	15 $\pm$ 3	76 $\pm$ 8	9 $\pm$ 5	84 $\pm$ 6	16 $\pm$ 6	0.6 $\pm$ 0.4	0 $\pm$ 0
HU	65 $\pm$ 7*	35 $\pm$ 7*	0 $\pm$ 0*	78 $\pm$ 2	22 $\pm$ 2*	62 $\pm$ 9*	38 $\pm$ 9*	0.7 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.5*

Закключение Методом искусственной подвижной системы было выяснено, что максимальная скорость скольжения актина, реконструируемого и нативного тонкого филамента по миозину камбаловидной мышцы в группе крыс с вывешиванием задних конечностей выросла, что объясняется переходом изоформ тяжёлой и лёгкой цепей миозина из медленной формы в быструю. Значимые отличия в скорости скольжения тонких филаментов по миозину говорит о значительном вкладе свойств как миозина, так и тонких филаментов в изменения характеристик актин-миозинового взаимодействия. Соотношение изоформ МНС в камбаловидной мышце группы с вывешиванием сместилось от медленных к более быстрым, как и соотношение MLC1 и MLC2, по сравнению с контрольной группой. Мы впервые показали, что в группе с вывешиванием изоформа MLC 1s исчезла. Предположительно, исчезновение MLC 1s вносит значительный вклад в развитие более высокой скорости, наблюдаемую у миозина камбаловидной мышцы в группе вывешивания, приводящего в движение актиновые, реконструированные и нативные тонкие нити. В исследовании также впервые было обнаружено изменение уровня фосфорилирования MLC 2f, которое отсутствовало в контрольной группе и наблюдалось в группе с вывешиванием задних конечностей, что согласуется с переходом изоформ MLC2 от быстрых к медленным. Работа была проведена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 22-25-00602 и РФФИ №24-75-10118.

Список литературы

1. Wall B.T., Snijders T., Senden J.M.G., Ottenbros CLP, Gijzen A.P., Verdijk L.B., et al. Disuse impairs the muscle protein synthetic response to protein ingestion in healthy men. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4872–81.
2. Vandenburg H., Chromiak J., Shansky J., Del Tatto M., Lemaire J. Space travel directly induces skeletal muscle atrophy. *FASEB J.* 1999 13(9):1031–8.
3. Margossian S.S., Lowey S. Preparation of myosin and its subfragments from rabbit skeletal muscle. *Methods Enzymol.* 1982;85:55–71.
4. Pardee J.D., Spudich J.A. Purification of muscle actin. *Methods Cell Biol.* 1982;24:164–81.
5. Potter J.D. Preparation of troponin and its subunits. *Methods Enzymol.* 1982;85:241–63.

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ФИКСАТОР ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ
АНАТОМИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СОХРАННОСТИ ЕЕ ТКАНИ
Д.С. Титов, О.С. Попов*, С.Р. Баширов, А.С. Моторыкин, В.И. Стасевский, М.О. Плешков,
И.В. Толмачев, Е.Е. Васильченко
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия
e-mail: motorikin.as@ssmu.ru

Ключевые слова: околощитовидная железа, хирургический инструмент, вакуумный фиксатор.

Введение: Сохраняющаяся тенденция роста заболеваний органов щитовидно-околощитовидного комплекса и частоты встречающихся интра- и послеоперационных

осложнений при их хирургической коррекции подчёркивает актуальность поиска новых технологических решений, относящихся к «безопасной хирургии». Особенности топографо-анатомических вариантов расположения тканей щитовидно-околощитовидного комплекса нередко сопряжены со сложностью их диссекции и развитием травматических осложнений. Всецело это относится к диссекции аденоматозно измененной околощитовидной железе (ОЩЖ) при операции паратиромэктомии. Тонкая капсула ОЩЖ, обильная сеть кровеносных сосудов при выполнении диссекции инструментами общехирургического назначения, такими как пинцет, становятся причинами разрушения ОЩЖ и обильных кровотечений.

Материалы и методы: Для решения данной задачи коллективом кафедры общей хирургии СибГМУ совместно с сотрудниками Научно-технологического центра «Цифровая медицина и киберфизика» СибГМУ создан оригинальный хирургический инструмент – вакуумный фиксатор ОЩЖ. Был создан не просто инструмент, а устройство, адаптированное под кисть хирурга, снабженное вакуумным электрическим отсосом, позволяющим надежно фиксировать ткань ОЩЖ во время операции на этапе её выделения из окружающих тканей. В устройстве для вакуумной фиксации ОЩЖ во время операции паратиромэктомии используется миниатюрный вакуумный воздушный насос, работающий на низком напряжении (рис. 1).

Цель. Разработать хирургический инструмент, предупреждающий механическое разрушение капсулы и паренхимы ОЩЖ при её диссекции.



Рисунок 1. Внешний вид устройства для вакуумной фиксации ОЩЖ в сборе

Для управления мощностью всасывания насоса используется регулятор создаваемого отрицательного давления. К насосу подключен гибкий шланг, соединяющий его через фильтр-накопитель с адаптером под кисть хирурга. Фильтр-накопитель предназначен для предотвращения попадания жидкости и твердых частиц в насос.

Кистевой адаптер, в свою очередь, содержит металлическую трубку с контактным конусом из силикона на конце для фиксации ткани околощитовидной железы (рис. 2).

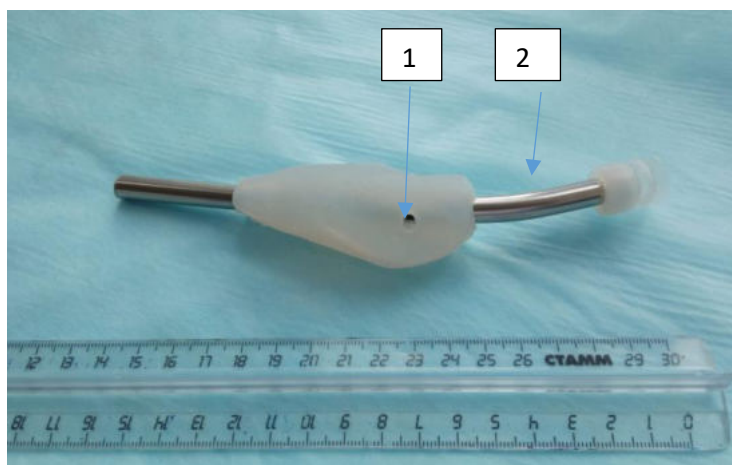


Рисунок 2. Внешний вид кистевого адаптера фиксатора ОЩЖ с металлической трубкой.

1- отверстие; 2- контактный конус

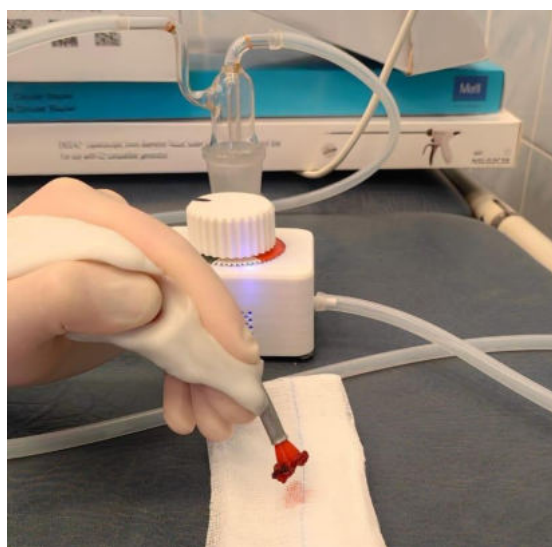


Рисунок 3. «Активное» положение кистевого адаптера фиксатора ОЩЖ в руке хирурга –отверстие закрыто указательным пальцем

Для управления фиксацией на трубке имеется специальное отверстие, расположенное в углублении под палец хирурга, перекрывая которое можно индуцировать фиксацию ткани, создавая «активное положение» инструмента (рис. 3).

Результаты. Эффективность вакуумного фиксатора объясняется минимальной травматизацией капсулы и самой ткани ОЩЖ при её выделении за счет равномерного распределения на выпуклую сферическую поверхность ОЩЖ фиксирующей силы наконечника устройства, изготовленного из силикона. Прочность фиксации ОЩЖ к сферической поверхности наконечника подбирается индивидуально и обеспечивается вакуумным насосом устройства. Кистевой адаптер снабжен сбрасывающим давление отверстием, позволяющим при необходимости освободить железу от наконечника устройства – «пассивное положение» инструмента. Данные особенности фиксатора, а также низкие индивидуально подобранные параметры отрицательного давления предупреждают травматизацию ткани при операциях на ОЩЖ.

Заключение. В отличие от стандартных металлических хирургических инструментов при использования нового устройства с вакуумной фиксацией во время диссекции ОЩЖ значительно снижается травматичность операций на ОЩЖ. Данное устройство просто в исполнении и доступно к широкому клиническому применению в эндокринной хирургии.

Список литературы

1. Патент РФ на изобретение № 2840211/ Хирургический вакуумный фиксатор околощитовидной железы / Моторыкин А.С., Попов О.С., Титов Д.С.,

- Плешков М.О., Толмачёв И.В., Стасевский В.И., Сахаров А.А., Васильченко Е.Е.
2. Моторыкин А.С., Попов О.С., Титов Д.С., Плешков М.О., Толмачёв И.В., Стасевский В.И., Удодов В.Д., Васильченко Е.Е. Применение технологий безопасной хирургии при операциях на щитовидно-околощитовидном комплексе: клинический случай. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2025;28(2):52-60. DOI: 10.52581/1814-1471/93/05.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-КАРНИТИНА В КОМПЕНСАЦИИ ДЕКСАМЕТАЗОН-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ БЫСТРОГО ТИПА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КРЫСАХ

В.В. Труш

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный университет», г. Донецк, ДНР, Россия

e-mail: ver.trush@yandex.ru

Ключевые слова: скелетная мышца, дексаметазон, стероидная миопатия, L-карнитин.

Введение. Несмотря на широкое использование глюкокортикостероидов в клинической практике и высокую частоту их негативных побочных эффектов на опорно-двигательный аппарат, вопрос, касающийся способов компенсации стероидной миопатии, остается не решенным. Учитывая сложность генеза стероидной миопатии и определенную роль митохондриальной дисфункции [1], повышение активности пути FoxO3 – атрогены (MuRF-1, Fbx32) [2], нарушение активности антиоксидантной системы в мышечных волокнах [3], потенциальным протекторным эффектом могут обладать препараты энерготропного действия, улучшающие митохондриальный биогенез в мышечных волокнах и оказывающие протекторный эффект в отношении структуры митохондрий, в том числе L-карнитин [4].

Цель. Изучение в экспериментах на крысах эффективности умеренных терапевтических доз L-карнитина (L-CAR, 100 мг/кг/сутки, внутривентриально) для компенсации негативных эффектов длительно вводимого дексаметазона (ДМ, 0,25 мг/кг/2-е суток, внутривентриально, на протяжении от 10 до 60 дней) на скелетную мышцу смешанного типа с преимущественным преобладанием гликолитических волокон (*m. tibial anterior*).

Материалы и методы. Эксперименты проведены на половозрелых крысах-самках (исходная масса тела – 195-205 г), первоначально разделенных на четыре группы: контрольную (интактная, n=10), I опытную (получали дексаметазон, ДМ-группа, n=30), II опытную (получали L-карнитин, L-CAR-группа, n=30) и III опытную (получали дексаметазон в комплексе с L-карнитином, ДМ+L-CAR-группа, n=30). Препараты животным опытных групп вводили на протяжении 10 (10ДМ-, 10L-CAR- и 10ДМ+L-CAR-группы), 30 (30ДМ-, 30L-CAR- и 30ДМ+L-CAR-группы) и 60 (60ДМ-, 60L-CAR- и 60ДМ+L-CAR-группы) дней в дозах, эквивалентных умеренным терапевтическим для человека, внутривентриально: L-карнитин – в дозе 100 мг/кг/сутки, дексаметазон – в дозе 0,25 мг/кг, 1 раз в 2 суток. По окончании сроков введения препаратов на наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг, внутривентриально) проводили острый опыт, в ходе которого с помощью метода стимуляционной электромиографии изучали электрофизиологические параметры *m. tibial anterior* в условиях вызванного ее возбуждения при разных режимах стимуляции малоберцового нерва согласно методическим подходам, описанным в более ранней нашей работе [5].

Результаты. Введение L-карнитина в комплексе с дексаметазоном предотвратило развитие типичных для ДМ-групп признаков миопатических изменений ($p < 0,05$ относительно контроля): уменьшение массы мышцы (на 8-9%) и количества активируемых ее двигательных единиц (на 40-43%), снижение амплитуды М-ответов (на 37-52%) на фоне

их полифазии. У 30-60% особей, получавших дексаметазон с L-карнитином, наблюдалось выраженное облегчение синаптической передачи (превышающее 30% от амплитуды 1-го М-ответа в серии) при оптимальной частоте (30 имп/с) стимуляции нервно-мышечного аппарата на фоне не уменьшенной (на 30-36%, $p < 0,05$ относительно контроля), как у животных ДМ-группы, а нормальной и даже увеличенной амплитуды М-ответов (на 94-59% спустя 10 и 60 дней введения пары препаратов, $p < 0,05$ относительно контроля). Кроме того, для животных ДМ+L-CAR-групп не было характерно типичных для ДМ-групп гораздо более существенного, чем у контроля, посттетанического облегчения (в 5-8 раз превышающего таковое контроля, $p < 0,05$) на фоне сниженной амплитуды 1-го М-ответа в серии (на 39-65%, $p < 0,05$ относительно контроля). Все эти факты указывают в пользу отсутствия типичной для ДМ-групп исходной заблокированности синапсов при комплексном применении дексаметазона с L-карнитином.

Применение L-карнитина в комплексе с дексаметазоном несколько снизило частоту встречаемости патологически значимой (превышающей 25% от амплитуды 1-го М-ответа в серии) депрессии синаптической передачи при оптимальной частоте стимуляции (30 имп/с) нервно-мышечного аппарата: эта депрессия встречалась у 20% особей только 30ДМ+L-CAR-группы, тогда как при изолированном применении дексаметазона она регистрировалась во всех ДМ-группах с частотой 20-30%. В то же время спустя 30 и 60 дней комплексного применения дексаметазона с L-карнитином наблюдалось более выраженное (в 3-5 раз), в сравнении с контролем ($p < 0,05$), снижение амплитуды М-ответов при высокочастотной стимуляции (70 имп/с) малоберцового нерва относительно исходного уровня, указывающее в пользу снижения лабильности синапсов. В случае субхронического комплексного применения дексаметазона с L-карнитином (спустя 30-60 дней) у 50-30% особей регистрировалась сниженная надежность синаптической передачи при низкочастотной стимуляции (4 имп/с) нервно-мышечного аппарата. Данный факт на фоне признаков сниженной лабильности синапсов, но при этом отсутствия признаков их исходной заблокированности, указывает в пользу постсинаптических нарушений у животных, субхронически получавших дексаметазон с L-карнитином. У животных ДМ- и ДМ+L-CAR-групп наблюдался разный характер изменения частоты встречаемости сниженной надежности синаптической передачи после выполнения утомляющей работы, отражающий разные ее причины. Если у животных ДМ-групп патологически значимый декремент амплитуды М-ответов при низкочастотной стимуляции (4 имп/с) нервно-мышечного аппарата, чаще встречался до утомляющей работы (у 40-70% особей), чем после ее выполнения (у 10-30% особей), то у крыс ДМ+L-CAR-групп – с одинаковой частотой до и после утомляющей работы (у 30-50% особей). Этот факт указывает в пользу того, что одной из причин сниженной надежности синаптической передачи в ДМ-группах является исходная заблокированность синапсов, тогда как у животных ДМ+L-CAR-групп – постсинаптические нарушения.

Заключение. L-карнитин в дозе 100 мг/кг/сутки, эквивалентной умеренной терапевтической для человека (1,5 г/сутки), в модельных экспериментах на животных проявил достаточно высокую эффективность в компенсации электрофизиологических проявлений дексаметазон-индуцированной миопатии.

Список литературы

1. Jiao H., Zhou K., Zhao J., Wang X., Lin H. A high-caloric diet rich in soy oil alleviates oxidative damage of skeletal muscles induced by dexamethasone in chickens. *Redox Rep.* 2018;23(1):68-82. DOI: 10.1080/13510002.2017.1405494
2. Liu J., Peng Y., Wang X. Fan Y., Qin C., Shi L., Tang Y., Cao K., Li H., Long J., Liu J. Mitochondrial Dysfunction Launches Dexamethasone-Induced Skeletal Muscle Atrophy via AMPK/FOXO3 Signaling. *Mol. Pharm.* 2016;13(1):73-84. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00516

3. Konno S. Hydroxyl radical formation in skeletal muscle of rats with glucocorticoid-induced myopathy. *Neurochem. Res.* 2005;30(5):669-675. DOI: 10.1007/s11064-005-2755-4
4. Gnoni A., Longo S., Gnoni G.V., Giudetti A.M. Carnitine in human muscle bioenergetics: can carnitine supplementation improve physical exercise? *Molecules.* 2020;25(1):182. DOI: 10.3390/molecules25010182
5. Труш В.В., Соболев В.И., Попов М.Н. Модуляция биотином некоторых электрофизиологических проявлений стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2024;87(7):15-24. DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-7-15-24

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ I–II СТАДИИ

Ю.М. Трущук^{*1}, А.Л. Чернышова², Е.В. Денисов¹

¹ НИИ онкологии, Томский НИМЦ РАН, г. Томск, Россия

² Институт онкологии и нейрохирургии НИМЦ им. академика Е.Н. Мешалкина
e-mail: julija-bilina@mail.ru

Ключевые слова: рак шейки матки, прогностические факторы, транскрипционные характеристики опухоли.

Введение. Рак шейки матки (РШМ) входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований в структуре онкогинекологической патологии и занимает четвертое место по распространенности и смертности от онкологических заболеваний среди женщин после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких. Заболеваемость РШМ характеризуется постепенным ростом случаев с запущенным опухолевым процессом. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) у каждой четвертой больной РШМ к моменту выявления опухоли имеются регионарные или отдаленные метастазы [1]. Помимо этого, наблюдается тенденция к смещению пика заболеваемости РШМ в сторону более молодого возраста. Показатели 5-ти летней выживаемости у больных РШМ варьируют от 15 до 80% и зависят от заболевания. Общая 5-ти летняя выживаемость больных при преинвазивном, микроинвазивном и стадии IA достигает 98%, при IB – 78-92%, при II – 54-68%, при III – 18,5-53,5%. Так, частота рецидивов при IA стадии составляет – 0,7 %, IB стадии – 9,8 % после комбинированного лечения и IIВ стадии – 24,0 % и 9,5 % после комбинированного и комплексного лечения, соответственно [2]. Стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, что определяет выбор метода и составление плана лечения. Хирургическое лечение является основным методом лечения на ранних стадиях заболевания, в то время как лучевая терапия (ЛТ), часто в сочетании с оперативным вмешательством, широко используется при лечении местнораспространенного РШМ [3]. ЛТ как самостоятельный метод лечения может применяться на более ранних стадиях заболевания при невозможности проведения оперативного вмешательства. Несмотря на проведение комбинированного лечения, большая часть рецидивов РШМ диагностируется в течение первых 2-х лет после окончания лечения [4, 5].

Цель. Разработать персонифицированный подход к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки I–II стадии с учетом прогностически значимых клинικο-морфологических и молекулярно-генетических критериев.

Материалы и методы. Разделение пациентов на группы происходило по виду лечения. Вид лечения определялся в зависимости от стадии заболевания, параклинического исследования (которое включало в себя УЗИ, МРТ, КТ) и клинической картины на момент первичного обращения. В исследование включены 100

больных с морфологически верифицированным РШМ I–II стадии в соответствии с Международной классификацией TNM (UICC, 9е издание, 2020 г.) и FIGO (2018 г.). В зависимости от метода проводимого лечения больные РШМ I–II стадии были распределены на 3 группы: I группа (n=30) – больные, получившие хирургическое лечение в объеме модифицированной расширенной экстирпации матки с тазовой лимфодиссекцией (тип III/C2), либо в объеме радикальной трахелэктомии с тазовой лимфодиссекцией. В послеоперационном периоде по показаниям проводится стандартная адъювантная химиотерапия или дистанционная ЛТ. II группа (n=40) – больные, получившие 2 курса НАХТ с использованием препаратов платины и таксанов с последующим хирургическим лечением в объеме расширенной экстирпацией матки с тазовой лимфодиссекцией (тип III/C2) или СЛТ по радикальной программе (дистанционная ЛТ в СОД 46 Гр, внутрисполостная ЛТ СОД 50 Гр) на фоне радиомодификации цисплатином (40 мг/м² еженедельно). III группа (n=30) – больные, получившие курс СЛТ по радикальной программе (дистанционная ЛТ в СОД 46 Гр, внутрисполостная ЛТ СОД 50 Гр) на фоне радиомодификации цисплатином (40 мг/м² еженедельно). Выделение РНК из FFPE блоков опухолевой ткани проводили с использованием набора Qiagen RNeasy FFPE Kit (Qiagen, США), оценку её качества и количества – с помощью автоматического гель-электрофореза (показатель RIN) и флуорометрии. Подготовку кДНК-библиотек из образцов РНК выполняли с использованием набора VANTS Universal V8 RNA-seq Library Prep Kit for Illumina (Vazyme, Китай), оценку их размера и количества с помощью автоматического гель-электрофореза и флуорометрии. Далее осуществляли массовое параллельное секвенирование кДНК-библиотек на платформе GenoLab M (GeneMind Biosciences, Китай). Количественную ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием флуоресцентного красителя SYBR Green I на амплификаторе QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, США). Дизайн олигонуклеотидов (праймеров и зондов) с помощью программного пакета Vector NTI Advance 10 (Invitrogen, США) и анализ их специфичности с помощью инструмента Primer-BLAST. Уровень экспрессии генов нормализовали по отношению к экспрессии гена-рефери – ACTB (actin beta) и экспрессии в ткани РШМ без прогрессирования на каждого пациента по методу 2^{-(ΔΔCt)} (Livak).

Результаты. В ходе исследования выявлены клинические и морфологические особенности течения РШМ на этапах лечения и наблюдения. Определены количество, характер, сроки появления рецидивов и метастазов у больных РШМ I–II стадии на этапах лечения и наблюдения. Транскрипционные характеристики сопоставлены с клиническими проявлениями РШМ у больных без прогрессирования и с развитием рецидивов/метастазов. Показана сопряженность прогностически значимых клинικο-морфологических и молекулярно-генетических критериев с местными рецидивами при РШМ на этапах наблюдения.

Заключение. У больных РШМ, получавших комбинированную терапию или оперативное лечение, прогрессирование заболевания было ассоциировано с гиперэкспрессией генов *FABP5*, *FAM83A*, *OAS2*, *IFI44L*, *C10orf90*, *TRPM1*, *SPOCK3*, *CDH20* и гипоекспрессией *KRT13*, *SFN*, *CDH1*, *SPRR3*, *SPRR1A*, *SFN*, *TP63*, *HAS3*, *EFHD2*, *F3*, тогда как повышенная экспрессия *LAMA5*, *DVL3*, *NOTCH1*, *CDKN2A*, *PML*, *TNFSF10* является маркером прогрессирования рака шейки матки при сочетанной ЛТ. У больных раком шейки матки, получавших комбинированную терапию или оперативное лечение, прогрессирование заболевания ассоциировано с ингибированием сигнальных путей, вовлеченных в противоопухолевый иммунный ответ, репарацию ДНК, апоптоз и энергетический метаболизм опухолевых клеток, тогда как активирование сигнальных путей, связанных с пролиферацией и инвазией опухолевых клеток, является маркером прогрессирования рака шейки матки при сочетанной лучевой терапии.

Список литературы.

1. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия / А. Л. Чернышева, Л. А. Коломиец, Н. Г. Крицкая, И. В. Суходоло // *Российский онкологический журнал*. – 2005. – № 3. – С. 22-25. – EDN OKEIQH.
2. Онкогинекология: Национальное руководство / Г. Р. Абузарова, И. И. Алентов, С. В. Анпилов [и др.]; Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафьяна, И.С. Стилиди. – Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2019. – 384 с. – (Национальные руководства). – ISBN 978-5-9704-5329-2. – DOI 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384. – EDN RCNLIG.
3. Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Ю.М. Трущук [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 128-133. – DOI 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133. (Scopus, квартиль Q3)
4. Radiotherapy resistance: identifying universal biomarkers for various human cancers / I. Larionova, E. Ivanyuk, E. Denisov, M. Rakina, Y. Trushchuk, A. Chernyshova // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2022. – DOI 10.1007/s00432-022-03923-4. (Scopus, квартиль Q1)
5. Молекулярно-генетический и биохимический профили злокачественных новообразований на фоне беременности / А.Л. Чернышова, А.А. Черняков, Ю.М. Трущук [и др.] // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2024. – Т. 11, № 3. – С. 32-40. – DOI 10.17650/2313-805X-2024-11-3-32-40. (Scopus, квартиль Q3)

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И СПЕЦИФИКА ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У КРЫС РАЗНОГО ПОЛА

И.А. Узьянбаев^{1,2 *}, А.В. Пахомова^{1,2}, О.В. Першина^{1,2}, Э.А. Ахтямова¹,
Л.А. Сандрикина^{1,2}

¹ НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия
e-mail: wertyg233@gmail.com

Ключевые слова: цирроз печени, регенерация, стволовые клетки.

Введение. Цирроз печени (ЦП) – терминальная стадия развития фиброза печени и на данный момент является важной социальной и медицинской проблемой современности. Так за 10 лет число случаев ЦП увеличилось на 11% у мужчин и на 16% у женщин [1]. В 2019 году ЦП стал причиной смерти почти 1,5 миллиона человек во всем мире [2]. Известно, что печень обладает потенциалом для самостоятельной регенерации, огромный вклад в который вносят прогениторные клетки печени, в том числе овальные клетки (ОК), билиарные эпителиальные клетки (БЭК), мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [3]. Однако регенерация за счёт пролиферации гепатоцитов и дифференцировки прогениторных клеток происходит, в большинстве случаев, в условиях отсутствия воспалительной реакции. Отправной точкой фиброза считается смерть гепатоцитов, при которой происходит высвобождение паттернов, связанных с повреждением, активируются звездчатые клетки печени (ЗКП). При этом ЗКП постепенно изменяют свою звездчатую морфологию и начинают продуцировать компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ), одним из важнейших компонентов которого является гиалуроновая кислота (ГК). Основным ферментом, регулирующим метаболизм ГК, является гиалуронидаза (ГД), которая расщепляет ГК на глюкозамины и глюкуроновую кислоту, ремодулируя ВКМ. При ЦП наблюдается нарушение активности ГД в печени [4]. В настоящее время появляется всё больше информации о различиях в течении и развитии ЦП, зависящих от пола и возраста.

Как известно, с возрастом риск развития хронических заболеваний, в том числе ЦП, резко возрастает. Среди факторов, способствующих половому диморфизму печени, ключевую роль играют эстрогены и их рецепторы, способствуя предотвращению и ограничению прогрессирования метаболических и воспалительных изменений в печени у женщин [5]. Поэтому мужчины чаще страдают от заболеваний печени, а для женщин характерен более высокий риск развития декомпенсации. Перспективен поиск лекарственных средств, препятствующих прогрессированию воспалительных процессов и фиброзированию тканей. Препарат на основе гиалуронидазы — бовгиалуронидаза азоксимер (БГА) на модели идиопатического лёгочного фиброза показал противовоспалительное и антифибротическое действие [6]. Таким образом, доклиническое исследование отечественного лекарственного средства с известными противовоспалительными и антифибротическими свойствами в рамках предотвращения прогрессирования ЦП по-прежнему актуально.

Цель. Исследовать особенности развития цирроза печени и фармакологических эффектов препарата на основе гиалуронидазы у крыс Вистар разного пола.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на крысах-самцах и крысах-самках Вистар (возраст 12 месяцев). Токсический ЦП печени моделировали внутрижелудочным введением 40% масляного раствора тетрахлоруглерода (ТХУ), дополнительно в свободном доступе применялся раствор с 5% содержанием этанола и глюкозы. Препарат бовгиалуронидаза азоксимер (БГА) («НПО Петровакс Фарм») вводили внутримышечно в дозе 600 МЕ/кг, начиная с 90 дня после первого введения ТХУ, 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Для исследования структуры печени срезы ткани окрашивали гематоксилином и эозином, для оценки содержания соединительной ткани - по Ван Гизону. Биохимические исследования сыворотки крови на предмет содержания в ней щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), триацилглицеролов (ТАГ), общего белка (ОБ), холестерина проводили согласно общепринятым биохимическим методикам. В сыворотке крови проводили количественное определение трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) сэндвич-методом ИФА (Cloud-Clone, USA) согласно инструкции производителя. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени проведено с помощью высокочастотной ультразвуковой платформы для работы с мелкими лабораторными животными *in vivo* VEVO 3100 LT (VisualSonics, Канада). Для определения экспрессии маркеров прогениторных клеток печени CD133, CD90 и CD326 на моноклональных клетках использовался метод проточной цитометрии. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики в программе SPSS 12.0 (IBM). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0.05$.

Результаты. При УЗИ печени крыс Вистар обоего пола с экспериментальным ЦП выявлялась повышенная эхогенность печени, крупнозернистой структуры, с огрубевшей паренхимой, неровным и не четко выраженным краем. У крыс-самцов в отличие от крыс-самок в печени обнаруживались гиперэхогенные узлы, увеличенный диаметр портальной вены, а также наблюдался асцит. Гистологическое исследование препаратов печени крыс Вистар обоего пола с ЦП подтвердило формирование мультилобулярного ЦП, с характерными перестройками печеночной ткани: нарушение балочного строения долек, формированием ложных долек разного размера. В паренхиме печени обнаруживались: воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов и фибробластов, скопления сидерофагов, мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, моноцеллюлярные некрозы. Следует отметить отсутствие существенных половых различий в выраженности ЦП при гистологическом исследовании. В ткани печени крыс с ЦП площадь соединительной ткани относительно показателей групп интактных животных соответствующего пола была выше: у самцов в 8 раз ($p < 0.05$), у самок - в 3 раза ($p < 0.05$). На фоне развития ЦП уровень TGF $\beta 1$ повышался у животных обоего пола, более выраженно относительно контроля своего пола у крыс-самцов. В сыворотке крови крыс обоего пола с ЦП были повышены уровни АСТ, АЛТ, кроме того, у крыс-самок

увеличивался в 1,86 раза ($p < 0,05$) уровень ЛПНП. В основе выявленной специфики нарушений на фоне развития ЦП лежали разнонаправленные изменения популяций CD326 позитивных клеток в печени крыс разного пола. Так у самцов различные популяции CD326⁺ клеток возрастали, тогда как у самок они, наоборот, снижались. Исключение составила популяция МСК, которая увеличивалась в обеих группах патологического контроля. По сравнению с группами животных с ЦП картина УЗИ печени животных обоего пола, леченых БГА, характеризовалась снижением эхогенности печени, структура печени стала мелкозернистой, не обнаруживались узлы, не выявлялся асцит, хотя край печени сохранял свою неровность. У крыс-самцов на фоне лечения уменьшался диаметр портальной вены в 1,3 раза ($p < 0,05$). Результаты УЗИ подтверждались гистологическими исследованиями. В группах животных с ЦП, получавших препарат, в паренхиме печени сокращалось количество воспалительных инфильтратов, исчезали гепатоциты в состоянии жировой дистрофии, чаще встречались двуядерные гепатоциты. Также отмечалось восстановление балочного строения печени, уменьшалась интенсивность гемодинамических нарушений, снижалась встречаемость моноцеллюлярных некрозов гепатоцитов. На фоне терапии БГА площадь соединительной ткани в печени снижалась у крыс-самцов с ЦП в 3,5 раза ($p < 0,05$), а у крыс-самок уменьшение площади соединительной ткани имело тенденцию к снижению. В то же время после применения БГА только у самок наблюдалось достоверное снижение в 1,7 раза ($p < 0,05$) уровня TGF β 1 в сыворотке крови по сравнению с группой животных с ЦП без лечения. У самцов, получавших БГА, снижение уровня TGF β 1 носило характер тенденции. У крыс обоего пола, леченых БГА наблюдалось снижение количества МСК и увеличение бипотентных предшественников гепатоцитов и зрелых эпителиальных клеток печени, более выраженное у крыс-самцов. В то же время популяция овальных клеток печени под влиянием БГА значимо возрастала только у крыс-самок.

Заключение Таким образом, препарат БГА на модели экспериментального токсического ЦП проявил противовоспалительную и антифибротическую активность. При этом в основе позитивных изменений под влиянием препарата при ЦП лежали механизмы, зависящие от пола, в частности, особенности изменений уровня TGF β 1 и популяций печеночных клеток.

Список литературы.

1. Tan D., Chan K.E., Wong Z.Y., Ng C.H., Xiao J., Lim W.H., Tay P., Tang A., Fu C.E., Muthiah M., Nah B., Tan E.X., Teng M.L.P., Siddiqui M.S., Dan Y.Y., Lim S.G., Loomba R., Huang D.Q. Global Epidemiology of Cirrhosis: Changing Etiological Basis and Comparable Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis between Males and Females. *Dig Dis*. 2023;41(6):900-912. DOI: 10.1159/000533946.
2. Tominaga K., Suzuki H.I. TGF- β Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5002. DOI: 10.3390/ijms20205002.
3. So J., Kim A., Lee S.H., Shin D. Liver progenitor cell-driven liver regeneration. *Exp Mol Med*. 2020;52(8):1230-1238. DOI: 10.1038/s12276-020-0483-0.
4. Kaul A., Short W.D., Wang X., Keswani S.G. Hyaluronidases in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 22;22(6):3204. doi: 10.3390/ijms22063204.
5. Della Torre S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease as a Canonical Example of Metabolic Inflammatory-Based Liver Disease Showing a Sex-Specific Prevalence: Relevance of Estrogen Signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:572490. DOI: 10.3389/fendo.2020.572490.
6. Pakhomova A., Pershina O., Bochkov P., Ermakova N., Pan E., Sandrikina L., Dagil Y., Kogai L., Grimm W.D., Zhukova M., Avdeev S. Anti-Inflammatory and Antifibrotic Potential of Longidaze in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Life (Basel)*. 2023;13(9):1932. DOI: 10.3390/life13091932.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПАТТЕРНЫ У МЫШЕЙ НА ФОНЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ТОНИЗИРУЮЩИХ НАПИТКОВ

Д.А. Хамидуллин*, Д.С. Алексеева, И.А. Котмаров, А.К. Попова,

К.А. Дробинин, П.Н. Сухоруков, Н.В. Позднякова

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия*

e-mail: dimaham17@yandex.ru

Ключевые слова: поведение, эмоциональная реакция, тонизирующие напитки

Введение. Питание, как важнейшая составляющая здорового образа жизни, обеспечивает способность организма противостоять внешним неблагоприятным воздействиям, определяет качество и продолжительность жизни. К представлениям о здоровом образе жизни и сбалансированном питании сегодня добавилась концепция функционального питания. Функциональные продукты питания - это продукты нового поколения, обогащенные физиологически функциональными пищевыми ингредиентами для сохранения и улучшения здоровья [1, 2]. Они предназначены для систематического употребления всеми возрастными группами здорового населения, обладают выраженным действием, регулирующим отдельные процессы в организме, изготавливаются из природных ингредиентов, снижают риск развития заболеваний. Функциональные продукты кроме вкусовых качеств и пищевой ценности должны оказывать еще и положительное физиологическое воздействие на одну или несколько функций организма. Реестр функциональных продуктов питания неуклонно пополняется. Среди них присутствует ниша с напитками. Многие производители создают напитки с использованием в рецептуре различных природных добавок, в том числе обладающих тонизирующим типом действия [3]. Тонизирующее действие подразумевает повышение физической и умственной работоспособности. Отнесение пищевого продукта в разряд функциональных продуктов возможно при наличии доказательной базы.

Цель. Изучить влияние длительного употребления тонизирующих напитков на показатели ориентировочно-исследовательского поведения и эмоциональную реакцию у мышей.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 15 аутбредных мышах-самках CD1 массой 20 г. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 1 от 24.06.2024). Животные были разделены на три группы, (n=5). Мышам первой группы вводили воду, второй группы энергетический напиток и животным третьей группы - безалкогольный газированный напиток. В работе были использованы безалкогольные газированные тонизирующие напитки: энергетик «Genesis Purple star» следующего состава: кофеин (30 мг), таурин (96 мг), L-теанин (15 мг), витамины С (2,16 мг), В3 (1,44 мг), В5 (0,48 мг), В6 (0,16 мг), В12 (0,08 мг), на 100 мл продукта, и напиток «Marry Cherry» следующего состава: подготовленная вода, черемуха, вишневый сок, Саган-Дайля (рододендрон Адамса), листья мяты, подсластители: стевиозид, сукралоза, эритрит. Растворы вводили животным зондом в желудок, в объеме 0,5 мл, ежедневно, за час до исследований, в течение 28 дней. Влияние тонизирующих напитков на ориентировочно-исследовательское поведение исследовали в тесте «открытое поле», оценивая горизонтальную и вертикальную активности, норковый рефлекс, груминг и дефекацию. Определение эмоциональной реакции у животных проводили по методу Brady, Nauta. Исследование поведенческих и эмоциональных паттернов проводили до введения растворов, а также на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки [4, 5]. Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета SPSS (версия 17.0). Проверку гипотезы нормального распределения осуществляли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Учитывая отсутствие нормального распределения признаков, для определения различий между связанными выборками применяли непараметрический Т-критерий Вилкоксона, между

несвязанными выборками - U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p \leq 0,05$.

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что длительное употребление мышами безалкогольного напитка с тонизирующим эффектом «Genesis Purple star» приводило к развитию изменений в эмоциональной сфере. Так, энерготоник вызывал у животных повышенный эмоциональный ответ на 7-14-е сутки опыта. Наиболее выраженными показателями выступили реакция на захват в клетке и поверхности, ответ на приближение и толчок пинцетом. К завершению эксперимента (21-28-е сутки) мыши, употреблявшие энергетический напиток, демонстрировали резкое снижение эмоциональной реакции, что проявлялось в отсутствии вокализации, снижении реакций на толчок и приближение пинцета, а также на захват в клетке. Длительное применение энергетика «Genesis Purple star» приводило к статистически значимым изменениям ориентировочно-исследовательского поведения, что выражалось в увеличении горизонтальной и вертикальной двигательных реакций в период с 7-х по 21-е сутки наблюдения. К 28-м суткам эксперимента двигательная активность и исследовательское поведение мышей были снижены. В ранний период наблюдения мыши активно патрулировали центр установки «открытое поле», в поздний период наблюдения животные демонстрировали «отказ» от выхода в центр арены. Статистически значимые изменения были зафиксированы в отношении вегетативных реакций: груминг и дефекация были увеличены по сравнению с контрольной группой на 21-28е сутки наблюдения. Исследование влияния безалкогольного газированного напитка, содержащего «Саган-Дайля», не выявило статистически значимых различий в оценке как поведения, так и эмоциональной сферы мышей.

Заключение. Энергетический напиток «Genesis Purple star» амбивалентно меняет эмоциональную реакцию мышей: ранние сроки наблюдения характеризуются ростом уровня эмоциональности, а поздний период наблюдения, напротив, связан со снижением эмоциональных реакций. Энергетик трансформирует ориентировочно-исследовательское поведение мышей в тесте «открытое поле». Вероятно, что в основе дезорганизации эмоционального профиля и ориентировочно-исследовательского поведения мышей на фоне длительного употребления энергетического напитка лежит изменение нейрохимических механизмов регуляции центральной нервной системы [6]. Отсутствие влияния безалкогольного газированного тонизирующего напитка «Marry Cherry», содержащего «Саган Дайля», на эмоциональные и поведенческие паттерны мышей, вероятно, связан с низким содержанием в напитке извлечения из растения рододендрон Адамса.

Список литературы.

1. ГОСТ Р 52349-2005. Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определение. Введ. 2006.01.07. М.: Стандартинформ. 2006:12 с.
2. ГОСТ Р 54059-2010. Продукты пищевые функциональные. Ингредиенты пищевые функциональные. Классификация и общие требования. Введ. 2012.01.01. М.: Стандартинформ. 2019: 8 с.
3. Гребенчук А.А., Наймушина Л.В., Зыкова И.Д., Коваленко Д.В., Лукьянова К.А. Безалкогольный тонизирующий напиток на основе экстракта рододендрона Адамса. // Региональные рынки потребительских товаров: качество, экологичность, ответственность бизнеса. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Красноярск. 2023; 249-254.
4. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / под ред. А.С. Батуева. Москва, 1991: 398 с.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Н.А. Миронова. Часть первая. Москва: Гриф и К, 2012: 944 с.
6. Позднякова Н.В., Колобовникова Ю.В., Зыкова М.В., Ласукова Т.В., Сайфитдинхужаев З.Ф. Влияние хронического употребления энергетических

ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.

А.А. Харлашин*, М.А. Жарикова, М.В. Лагутин, Н.В. Сухаревский,
Н.В. Демешко, О.В. Халепо

*ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, г. Смоленск, Россия
artemhave12@gmail.com*

Ключевые слова: вегетативная регуляция, микроциркуляция, студенты
медицинского вуза, сердечно-сосудистые заболевания

Введение. Современное общество сталкивается с нарастающим ухудшением здоровья населения, что обусловлено комплексом так называемых болезней цивилизации и болезней адаптации [1]. Ключевым фактором, провоцирующим эти патологические сдвиги, является хронический психоэмоциональный стресс. Отдельную группу риска составляют лица, обучающиеся в медицинских вузах. Подготовка будущих врачей требует не только запоминания, но и глубокого усвоения колоссального объема информации, что сопряжено с экстремально высокими академическими нагрузками. Интенсивная умственная деятельность и сопутствующий стресс оказывают значительное влияние на организм, усугубляя уже имеющиеся нарушения здоровья студентов. Постоянная эмоциональная и физическая нагрузка, связанная с ночными дежурствами, ответственностью за пациентов и учебой, создает эффект хронического перенапряжения. Данные литературы свидетельствуют о том, что такой хронический эмоциональный стресс изменяет состояние вегетативной регуляции организма. Функционирование микроциркуляторного русла находится под непосредственным контролем вегетативной нервной системы, которая зависит от эмоционального фона и психологических перегрузок человека. В условиях интенсивного стресса и эмоционального напряжения происходят изменения состояния вегетативной регуляции, которые напрямую отражаются на кровоснабжении всех органов и тканей [2]. Таким образом, заболевания сердечно-сосудистой системы выходят на первый план в структуре общей заболеваемости и смертности лиц молодого возраста [3].

Цель. Выявить изменения вегетативного статуса у лиц молодого возраста с кардиоваскулярной патологией и определение взаимосвязи выявленных изменений с периферическим кровотоком.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 50 добровольцев из числа молодых людей в возрасте от 19 до 23 лет. Обследованные лица были разделены на две группы: без признаков острых и хронических заболеваний (первая группа) и имеющие сердечно-сосудистые патологии (вторая группа). Медиана возраста для первой группы составила 21 год [20;22]. Медиана возраста для второй группы составила 21 год [20; 21]. Критерием включения во вторую группу послужило наличие верифицированных врачом-кардиологом таких сердечно-сосудистых патологий, как тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, артериальная гипертензия и артериальная гипотензия. Состояние variability сердечного ритма было изучено методом количественной оценки вегетативной регуляции с помощью аппарата «ВНС-спектр» (ООО «Нейрософт» Россия). Запись проводилась с помощью программного обеспечения «Поли-Спектр». Были оценены временные и частотные показатели variability сердечного ритма, характеристики по Р. М. Баевскому: стандартное отклонение N-N интервалов (SDNN мс.), квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар N-N-интервалов (RMSSD мс.), доля NN50 общего количества последовательных пар N-N-интервалов,

различающихся более чем на 50 мс, полученного за весь период записи (PNN50 %), коэффициент вариации (CV %), вариационный размах (BP с.), коэффициент корреляции при величине сдвига 1 с (CC1 с.), индекс напряжения регуляторных систем (SI баллы), относительная мощность спектра в диапазоне колебаний высокой частоты (0,15-0,4 Гц) в процентах от суммарной мощности во всех диапазонах (HF%), относительная мощность спектра в диапазоне колебаний низкой частоты (0,04-0,15 Гц) в процентах от суммарной мощности во всех диапазонах (LF%), относительная мощность спектра в диапазоне колебаний очень низкой частоты (0,003-0,04 Гц) в процентах от суммарной мощности во всех диапазонах (VLF%), индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF). Состояние микроциркуляции было изучено методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата ЛАЗМА ПФ (производитель НПП ЛАЗМА, Россия). Были оценены параметры среднеарифметического значения показателя микроциркуляции (М, пф.ед.), среднего значения нутритивного кровотока (Мнутр, пф.ед.), среднего значения шунтового кровотока (Мшунт пф.ед.), среднего квадратического отклонения колебаний кровотока от среднего значения М (σ , пф.ед.), коэффициента вариации колебаний кровотока (K_v , %), амплитуды колебаний эндотелиальных, нейрогенных и миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса (Аэ, Ан, Ам, пф.ед.); амплитуды дыхательных и сердечных колебаний кровотока (Ад и Ас, пф.ед.), амплитуда излучения флуоресценции восстановленного кофермента никотинамидадениндинуклеотидотида (АНАДН), показателя окислительного метаболизма (ПОМ) [4]. Исследование проводилось через 1,5–2 ч после приема пищи, в затемненной комнате. Регистрация показателей осуществлялась в промежутке с 9:00 до 17:00 в комфортных условиях при температуре воздуха 20–22°C. Исследование у девушек проводилось с учетом фаз менструального цикла. Перед началом исследованием предоставлялся период адаптации к окружающим условиям в течение 5–10 мин. Исследование включало две фазы: 5 минут в фоновом режиме (в положении лежа на спине), после чего была выполнена активная ортостатическая проба в течение 5 минут в ортостатическом режиме [5]. Для количественной оценки типичности (центральных тенденций) анализируемых признаков использовалась структурное среднее – медиана, а также верхний и нижний квартили. Для количественной оценки вариации использовался межквартильный интервал. Для проверки гипотезы об отсутствии значимых различий между типичными уровнями независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Для выявления количественной оценки корреляционной зависимости между изучаемыми признаками применялся ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Качественная оценка силы корреляционной связи производилась согласно шкале Чеддока.

Результаты. Показатель SDNN, отражающий общую вариабельность сердечного ритма, во второй группе меньше, чем в первой на 27% ($p=0,04$, $p<0,05$), что свидетельствует об ограниченной способности сердца изменять свой ритм. Это может указывать на снижение общего адаптационного резерва организма, в результате которого на первый план выходит преобладание симпатического влияния вегетативной нервной системы. Показатель pNN50%, отражающий активность парасимпатического отдела, во второй группе был ниже на 73,3% ($p=0,04$, $p<0,05$), чем в первой. Такое снижение указывает на преобладание симпатических влияний и, как следствие, на выраженное уменьшение способности организма к расслаблению и восстановлению, что свидетельствует о состоянии хронического функционального напряжения сердечно-сосудистой системы. Показатель SI во второй группе был выше на 77% ($p=0,02$, $p<0,05$), чем в первой, что указывает на высокий уровень напряжения регуляторных систем и выраженный сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатикотонии - классического признака дезадаптации и формирования патологического состояния. Усиление симпатической активности сопровождается повышенным высвобождением катехоламинов, которые действуют на α -адренорецепторы гладкой мускулатуры артериол, вызывая вазоконстрикцию и снижение притока крови к системе микроциркуляции, что ведёт к нарушению тканевого метаболизма. Выявление взаимосвязи между вегетативной регуляцией и состоянием периферического

кровообращения показало, что большинство взаимосвязей выявлено в левой руке, в месте, где обнаружен максимальный уровень кровотока в системе микроциркуляции.

Установлена статистически значимая взаимосвязь показателя общего вегетативного тонуса (SDNN) со значением М ($p=0,4$, $p<0,05$), Ас ($p=0,4$, $p<0,05$) и ПОМ ($p=0,5$, $p<0,05$). Обнаружено, что CV коррелирует с Мнутр ($p=0,5$, $p<0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют о взаимосвязи вегетативного тонуса и состоянии микроциркуляции и интенсивности окислительных процессов в тканях. Показатели микроциркуляции М ($p=0,4$), Мшунт ($p=0,4$, $p<0,05$), Ад ($p=0,3$, $p<0,05$), Ас ($p=0,4$, $p<0,05$) и ПОМ ($p=0,4$, $p<0,05$) статистически достоверно коррелируют с PNN50% и RMSSD, М ($p=0,4$, $p<0,05$), Мнутр ($p=0,4$, $p<0,05$), Ад ($p=0,4$, $p<0,05$), Ас ($p=0,4$, $p<0,05$) и ПОМ ($p=0,515$, $p<0,05$), что может указывать на влияние парасимпатической регуляции сердечного ритма на состояние периферического кровообращения и интенсивность окислительного метаболизма в тканях. Оказалось, что у исследуемых существует статистически достоверная выраженная отрицательная взаимосвязь между VLF% и показателем окислительного метаболизма (ПОМ) ($p=-0,3$, $p<0,05$), что указывает на обратно пропорциональную зависимость этих двух показателей. Это указывает на то, что снижение ПОМ напрямую связано с активизацией центральных регуляторных механизмов. Кроме того, выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между индексом напряжения регуляторных систем (SI) и нутритивного кровотока (Мнутр) ($p=-0,4$, $p<0,05$), амплитудой сердечного ритма (Ас) ($p=-0,4$, $p<0,05$), показателем окислительного метаболизма (ПОМ) ($p=-0,5$, $p<0,05$). Эти взаимосвязи отражаются в снижении уровня перфузии, необходимой для трофического обеспечения тканей, уменьшении эластичности и вазомоторной активности сосудов, а также ухудшении доставки и использования кислорода тканями, что представляет собой наиболее серьезное последствие.

Заключение. Таким образом, выявленные изменения вегетативной регуляции у лиц на донозологическом этапе развития сердечно-сосудистых заболеваний имели взаимосвязь с изменениями состояния периферического кровообращения в левой руке, где установлено наибольшее изменение состояния микроциркуляции и механизмов ее регуляции. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике в качестве предикторов возникновения расстройств сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста.

Список литературы

1. Мэтисон К.М., Барретт Т., Лэндин Д., Маклаки А., Ли-Ве Со Н., Уолтер Г. Опыт психологического расстройства и источники стресса и поддержки во время медицинского обучения: опрос студентов-медиков. *Acad. Psychiatry*. 2016;40(1):63–9. DOI:10.1007/s40596-015-0395-9.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Москва: Книжный дом «Либроком»; 2013.
3. Osei J., Vaccarino V., Wang M., Shah A.S., Lampert R., Li L.I., et al. Stress-induced autonomic dysfunction is associated with mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary heart disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2024;17(6):e016596. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.124.016596. PMID:38868952.
4. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике. Москва: Практическая медицина; 2015. 232 с.
5. Новиков А.А., Смоленский А.В., Михайлова А.В. Подходы к оценке показателей вариабельности сердечного ритма. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023;17(3):85–94. DOI:10.24412/2075-4094-2023-3-3-3.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДАПТАЦИИ ЮНОШЕЙ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО РЕГИОНА

Л.Д. Цатурян, В.Э. Товмасян

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия
e-mail: erik170966@mail.ru

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, липидограмма, гомоцистеин, гемостазиограмма, этнос.

Введение. Этнокультурное наследие – ключевой фактор адаптации, который современная научная медицина как действенная система поддержания здоровья не должна игнорировать [1]. Ранняя диагностика адаптационных изменений обмена липидов и гомоцистеина, функциональной активности вегетативной нервной системы, а также состояния системы гемостаза необходима для поддержания здоровья студентов учреждений высшего образования, что является ключевым компонентом благосостояния общества [2–5].

Цель. Изучить функциональные и метаболические аспекты адаптации юношей разных этнических групп Северо-Кавказского региона.

Материалы и методы. На программно-аппаратном комплексе Варикард 2.5 проведен анализ вариабельности сердечного ритма у 123 юношей разных национальностей, проживающих в условиях Северо-Кавказского региона. Оценивались параметры липидного обмена, гомоцистеина и системы гемостаза у 62 юношей разных языковых семей. Анализ липидного статуса проводился фотоколориметрическим методом на биохимическом анализаторе, оценка показателей системы гемостаза – клоттинговым методом на автоматическом коагулометрическом анализаторе. Уровень гомоцистеина определялся методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микропланшетном приборе. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программы StatPlus версии 8.0.

Результаты. Среди юношей Индо-Европейской языковой семьи отмечалось снижение MxDMn и RMSSD, повышение стрессового индекса и индекса централизации, а также смещение индекса вагосимпатического баланса в сторону преобладания симпатической регуляции ритма сердца. Также, в группе юношей Индо-Европейской языковой семьи достоверно выше оказались ЛПНП, ТГ и гомоцистеин. При этом, в группе юношей Северо-Кавказской языковой семьи оказались достоверно выше PLT ($p < 0,001$), MPV ($p < 0,001$), ПТИ ($p < 0,001$), ПпК ($p < 0,001$) и ниже значение АТ₃ ($p < 0,001$).

Заключение. В группе юношей Индо-Европейской языковой семьи отмечается преобладающее влияние симпатического контура вегетативной регуляции на сердечный ритм. Показатели липидного обмена и уровень гомоцистеина находились в пределах референсных значений в группе юношей Северо-Кавказской языковой. Однако среди группы юношей Индо-Европейской языковой семьи у 9% уровень ЛПНП оказался выше нормы и у 3% студентов наблюдалась гипергомоцистеинемия. Анализ основных показателей коагулограммы показал более высокую склонность к гиперкоагуляции у юношей Северо-Кавказской языковой семьи.

Список литературы

1. Tempe DK, Dhir A. Ethnicity and Health Care. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Feb;33(2):394-395. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.021.
2. Катаманова Д. Л. Стратегия повышения адаптационных возможностей студентов медицинских вузов: Методическое пособие / Д. Л. Катаманова, З. Н. Бекирова, Т. П. Сатаева [и др.]. – Симферополь : Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Типография «Ариал». 2020. 52 с. – ISBN 978-5-907376-38-0.
3. Ляхова О. Л., Смагина Т. В. Физиологическая адаптация студентов вуза в условиях обучения. *Общество.* 2021; 1(20): С. 17-21.

4. 4.Сетко Н. П., Жданова О. М. Индивидуально-типологический подход в анализе функционального состояния организма студентов-медиков. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(2): 6-18. – DOI 10.15829/1728-8800-2024-3800.
5. Спицин А. П., Кушкова Н. Е., Железнова А. Д. Матрохиостояние гемодинамических показателей у первокурсников с различным типом вегетативной регуляции в период адаптации к обучению. *Эпомен: медицинские науки*. 2022. (5). 156-173.

ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ОРТОСТАТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ У МУЖЧИН С НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Ю.Г. Цой^{1,2*}, С.П. Жвавый¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», г.Тюмень, Россия

²ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17», г.Тюмень, Россия

e-mail: medtsoi72@mail.ru

Ключевые слова: мужчины первого зрелого возраста, сердечно-сосудистая система, проба Мартинета.

Введение. В настоящее время лидирующим направлением отечественного здравоохранения является охрана здоровья граждан Российской Федерации. Особое внимание уделяется здоровьесбережению и долголетию мужчин молодого трудоспособного возраста. Лидирующие позиции у данной возрастной группы занимает класс заболеваний сердечно-сосудистой системы и связанных с ними внезапных сосудистых событий [1, 2]. В связи с этим, основным вектор фундаментальных исследований становится поиск маркеров ранних (донозологических) отклонений в работе сердечно-сосудистой системы. Проведение данных исследований создает основу для эффективной профилактики и здорового долголетия у мужчин трудоспособного возраста.

Цель. Оценить вегетативные показатели и особенности реагирования сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку у мужчин 20-35 лет с нормальной и избыточной массой тела.

Материалы и методы. Исследование проводилось в рамках профосмотров мужского населения на базе «Городской поликлиники № 17» (Тюмень). Обследовано 138 мужчин 20-35 лет, I диспансерной группы здоровья, наличие информированного согласия на проведение исследований. В рамках исследования проводили антропометрию с расчетом индекса массы тела; шагометрию для оценки уровня привычной двигательной активности в течение недельного цикла («Тогнео, Китай»); ультразвуковую липометрию для измерения висцеральной жировой ткани (аппарат «LOGIQS8», General Electric Co, США); частоту сердечных сокращений (ЧСС, в мин.) определяли пальпаторно, измеряли артериальное давление (АД, мм рт. ст.) по методу Короткова (автоматический тонометр на запястье «Omron RS1», Китай) с оценкой показателей по таблицам центильного распределения АД в зависимости от пола, возраста и центиля роста [3]. В качестве ортостатического стресса применяли пробу Мартинета по упрощенной методике, которая применяется при массовых исследованиях [4], дополнительно проводили оценку временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма («Варикард», Россия). Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 26.0 и электронных таблиц Microsoft Office Excel. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Уилка, определяли медиану (Me), межквартильный размах (Q1; Q3), U – критерий Манна – Уитни.

Результаты. На первом этапе исследования на основании антропометрии и вычисления индекса массы тела мужчины (ИМТ) были разделены на две группы: I группа

(82 мужчины) с нормальной и II группа (56 мужчин) с избыточной массой тела. ИМТ в I группе находился в пределах нормативных величин и составил 23,15 кг/м² [22,95; 24,09], во II группе мужчин составил 27,24 кг/м² (27,7; 28,38), что соответствовало избыточной массе тела (ИзМТ). Наличие ИзМТ и исключение факта увеличения ИМТ за счет мышечного компонента было подтверждено проведением ультразвуковой липометрии [5]. В I группе мужчин показатели находились в пределах нормативных величин, об отсутствии висцерального и париеального ожирения свидетельствовали: толщина околопупочной подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) 1,52 мм [1,47; 1,75], толщина висцеральной абдоминальной клетчатки 3,35 мм [3,12; 3,68]. Во II группе мужчин на висцеральное ожирение указывало увеличение всех измеряемых показателей: толщина жировой клетчатки по средней линии живота 1,67 мм [1,59; 1,75], околопупочной 2,91 мм [2,82; 3,01], толщине висцеральной абдоминальной клетчатки 5,24 мм [5,17; 6,33]. Учитывая, что гиподинамия неизменный спутник ИзМТ и ожирения дана центильная оценка уровню ПДА на основании концепции типологической вариабельности физиологической индивидуальности В.В.Колпакова. По нашему мнению, конституциональный подход является перспективным и позволит дать мультипараметрическую характеристику ряду функциональных показателей мужского организма. Данная гипотеза основывается на том, что конституция является фундаментальной характеристикой целостного организма, наиболее полно воплощающая представление о морфофункциональных особенностях, реактивности и адаптационных возможностях индивидуума [6]. Оценка проводилась следующим образом: для мужчин 20-35 лет при значении менее 8000 шагов включительно определяют низкий уровень ПДА; при значении от 8000 до 14000- средний уровень ПДА; при значении от 14000 и выше- высокий уровень ПДА. В I группе мужчин суточное количество локомоций составило 5145,6 усл. ед. [4425,2; 5780,4]. При анализе центильного распределения данное значение находится в 10-25 центильном коридоре и относится к «низкому уровню». Во II группе мужчин суточное количество локомоций составило 4215,9 усл. ед. [3942,6; 4612,5]. Согласно центильному распределению типовой признак располагался в области 5-10 центиля – «очень низкий уровень» [7]. Учитывая то, что исследование проходили здоровые мужчины, все показатели ВСР находились в пределах нормативных величин. Поэтому наибольший интерес представляет изменение данных показателе после физической нагрузки. Анализ показателей временных и спектральных показателей после проведения пробы Мартинета выявил в I группе мужчин симпатикотонический тип реагирования. Во II группе мужчин наблюдался гиперсимпатикотонический тип реагирования, что подтверждалось наиболее высокими показателями общей мощности (TP 3534,25+224,97 мс²) и низкочастотных колебаний, маркера активности симпатического звена регуляции (LF 39,47+2,73 %). Изменение показателей маркеров парасимпатического отдела НС - уменьшение rMSSD (31,25+1,91 мс), увеличение SDNN (58,54+1,62 мс), уменьшение величины высокочастотных колебаний (28,81+1,19 %) и увеличение индекса LF/HF. У мужчин II группы после функциональной пробы на первой минуте пульс учащался на 57,8% по отношению к исходной величине, систолическое АД соответственно увеличивалось на 10,6 мм рт. столба (8,5%), а диастолическое АД сохранялось на примерно одном уровне. В среднем по группе превалировал нормотонический тип восстановления, однако в 29,3% случаев восстановление шло по гипертоническому типу. Известно, что при физической нагрузке увеличение АД и ЧСС происходит за счет увеличения сердечного выброса, активации симпатической нервной системы, повышению общего периферического сопротивления, усиления легочного и системного кровообращения. Для здорового организма данные механизмы являются свидетельством адаптации к физической нагрузке и после нагрузки АД и ЧСС возвращаются к исходной норме. Если показатели повышается чрезмерно или не нормализуются после отдыха это может указывать на нарушения по гипертоническому типу. Таким образом, учитывая результаты реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, наличие ИМТ превышающего норму и низкие показатели

двигательной активности, мужчины II группы отнесены к группе риска по развитию артериальной гипертензии.

Заключение. В результате проведенных исследований дана конституционально-типологическая характеристика показателям двигательной активности, антропометрии, оценка содержания висцеральной жировой ткани и реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку у мужчин 20-35 лет с нормальной (I группа) и избыточной массой тела (II группа). Согласно цели исследования установлены особенности реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку у мужчин данных групп. В I группе мужчин по данным пробы Мартинета установлен нормотонический тип реакции сердечно-сосудистой системы. В группе мужчин с ИзМТ зафиксирован достаточно высокий процент восстановления по гипертоническому типу (29,3%), что позволило отнести их к группе риска по развитию артериальной гипертензии. Конституционально-типологический подход с оценкой типового признака (уровня ПДА) у пациентов с избыточной массой тела позволяет: выявить группу высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний на основании атипических форм восстановления пульса и артериального давления после физической нагрузки. Получение исходных данных или определенного «физиологического портрета» может явиться основой для разработки физиологической методики коррекции избыточной массы тела; индивидуализировать рекомендации по физическим нагрузкам; контролировать эффективность программ снижения веса за счет последовательного повышения уровня двигательной активности.

Список литературы

1. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость - одна из важнейших проблем здравоохранения. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019; 4 (1): 56-63.
2. Уваровская Б. В., Мельник Б.В., Князева С.А. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии у мужчин призывного возраста. *Системные гипертензии*. 2021;18 (2): 88-93. DOI: 10.26442/2075082X.2021.2.200845
3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (9): 230-329. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
4. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н. Ф. Берестень, В. А. Сандрикова, С. И. Федоровой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019.784.
5. Драпкина О.М., Ангарский Р.К., Рогожкина Е.А. и др. Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22 (3): 95-106. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3552.
6. Колпаков В.В., Томилова Е.А., Беспалова Т.В. и др. Хронобиологическая оценка привычной двигательной активности человека в условиях Западной Сибири. *Физиология человека*. 2016; 42, (2): 100-111. DOI: 10.7868/S0131164616020090.
7. Способ коррекции массы тела с помощью изменения уровня двигательной активности у мужчин и женщин 20-35 лет с избыточной массой тела/Г.Д.Галиева, Д.В.Шафранов, Т.А.Николаенко, А.Л.Райлян и др. //Патент на изобретение RU 2830035 C1, 11.11.2024.

СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ JNK И PKA КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТАРГЕТНЫЕ ГЕМОСТИМУЛЯТОРЫ

А.В. Чайковский*, Л.А. Мирошниченко, Т.Ю. Полякова, Е.В. Симанина, Г.Н. Зюзьков
НИИ институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга,
ТНИМЦ РАН, г. Томск, Россия
e-mail: thav_pharm@mail.ru

Ключевые слова: цитостатическая миелосупрессия, сигнальная трансдукция, JNK, кроветворные клетки-предшественники, таргетные гемостимуляторы.

Введение. Во современной медицинской практике на высоком уровне сохраняется частота встречаемости миелосупрессивных состояний и их влияние на продолжительность и качество жизни пациентов, что является основанием для применения гемостимулирующих средств. Наиболее эффективными гемостимуляторами на сегодняшний день остаются препараты на основе гемопоэтических факторов. Однако цитокины (Г-КСФ, интерлейкины и др.) оказывают плеiotропное влияние на различные типы клеток и сопровождаются развитием побочных эффектов и осложнений [1, 2]. В связи с чем актуален поиск принципиально новых молекулярных мишеней для эффективного таргетного воздействия в условиях цитостатических миелосупрессий [2, 3].

Цель. Изучение влияния ингибитора протеинкиназы JNK и активатора PKA на показатели системы крови в условиях моделирования цитостатической миелосупрессии.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на мышах-самцах линии C57BL/6, в возрасте 2-2,5 месяцев, массой 20-22 г. Животные 1 категории (конвенциональные мыши), получены из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. В исследовании использовали модели цитостатической миелосупрессии различного генеза. В первом случае для подавления кроветворения внутрибрюшинно вводили раствор 5-фторурацила (5-ФУ), однократно, в максимально переносимой дозе (МПД) (114 мг/кг). Со второго дня после введения цитостатика вводили внутрибрюшинно 30 мг/кг ингибитора JNK («SP600125», InvivoGen, USA). Во втором случае цитостатическую миелосупрессию моделировали путем введения внутрибрюшинно раствора Циклофосамида (ЦФ), однократно, в максимально переносимой дозе (МПД) (250 мг/кг). За 6 часов до введения цитостатика опытные мыши получали активатор PKA (8-Chloradenosine 3',5'-cyclic-monophosphat, «Sigma»). Режим введения модификаторов активности сигнальных молекул был выбран на основании данных, полученных в экспериментах *in vitro*. Определяли показатели периферической крови и костномозгового кроветворения, в том числе содержание клеток-предшественников эритро- (КОЕ-Э) и гранулоцитопоэза (КОЕ-ГМ), а также продукцию эритропоэтической (ЭПА) и колониестимулирующей активностей (КСА) отдельными фракциями гемопоэзиндуцирующего микроокружения (ГИМ) [4].

Результаты. Введение 5-ФУ и ЦФ приводило к закономерному развитию миелосупрессии [4]. На 4-е и 8-е сутки опыта регистрировалось падение содержания незрелых и зрелых нейтрофильных гранулоцитов и эритрокариоцитов в костном мозге, а также снижение числа нейтрофилов и ретикулоцитов в периферической крови. Курсовое введение ингибитора JNK после моделирования миелосупрессии приводило к ускорению интенсивности восстановления процессов гранулоцито- и эритропоэза. Наблюдалось увеличение содержания незрелых и зрелых нейтрофильных гранулоцитов, а также эритрокариоцитов в костном мозге в сравнении с аналогичными показателями у животных цитостатического контроля на 12-е сутки опыта. Отражением регенерации гемопоэтической ткани явилось появление значительного количества сегментоядерных нейтрофилов и ретикулоцитов в периферической крови на 12-е, 14-е сутки исследования. Развитие данного феномена наблюдалось на фоне увеличения числа костномозговых КОЕ-ГМ на 8-е и 14-е сутки и КОЕ-Э на 8-е сутки в том числе на фоне повышения их пролиферативной активности. Изменения со стороны прекурсоров гемопоэза

сопровождались возрастанием секреции КСА и ЭПА адгезирующими элементами ГИМ показателей на 4-е сутки эксперимента в сравнении с цитостатическим контролем. Профилактическое введение активатора РКА приводило как к значительно менее выраженной миелосупрессии, так и ускорению восстановления костномозгового кроветворения и показателей периферической крови. Так, в костном мозге на 5-е и 8-е сутки эксперимента было выявлено увеличение зрелых гранулоцитов и эозинофилов. Следствием ускорения регенерации кроветворной ткани было увеличение содержания ретикулоцитов и сегментоядерных лейкоцитов на 8-е сутки, а также увеличением содержания ретикулоцитов, лимфоцитов и моноцитов в периферической крови на 12-е сутки эксперимента. При изучении механизмов восстановления кроветворения было выявлено ускорение созревания КОЕ-Э на 5-е, 8-е и 12-е, а КОЕ-ГМ на 5-е, 12-е сутки соответственно. Повышение митотической активности и скорости созревания прекурсоров происходило на фоне возрастания выработки гемопоэтинов - ЭПА и КСА стромальными элементами ГИМ на 8-е и 12-е сутки эксперимента.

Закключение. В результате проведённых исследований показано, что в основе ускорения регенерации костного мозга, подавленного антиметаболитом 5-ФУ, под влиянием селективного ингибитора JNK лежит повышение функциональной активности кроветворных прекурсоров, связанное не только с прямым действием фармакологического агента на клетки-предшественники, но и усилением выработки гемопоэтинов стромальными элементами ГИМ. При изучении активатора РКА на процесс кроветворения на фоне алкилирующего воздействия ЦФ выявлено, что именно профилактическое введение РКА приводит к значительно менее выраженной миелосупрессии, ускорению восстановления костномозгового кроветворения и показателей периферической крови. Таким образом, показана продемонстрирована возможность использования модификаторов внутриклеточных сигнальных молекул в качестве как гемостимуляторов, как и гемопротекторов. Важно отметить, что факт наличия известной у ингибитора JNK и активатора РКА противоопухолевой активности делает перспективным разработку на их основе средств для коррекции цитостатической миелосупрессии.

Список литературы

1. Дыгай А.М., Жданов В.В. Теория регуляция кроветворения. Москва, 2012;
2. Рыбалкина О.Ю., Федорова Е.П., Чайковский А.В., Разина Т.Г., Калинкина Г.И., Исайкина Н.В., Киселева Е.А., Зюзьков Г.Н., Зуева Е.П. Эритропоэзстимулирующие свойства антоциансодержащих комплексов при цитостатическом анемическом синдроме. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020. 170:(12); 759-763.
3. Зюзьков Г.Н. Перспективы практической реализации основных направлений исследований в области регенеративной медицины и клеточных технологий // *Наука. Инновации. Образование*. 2019. 14(1); 42-69;
4. Дыгай А.М., Жданов В.В., Гольдберг В.Е., Зюзьков Г.Н., Удуд Е.В., Хричкова Т.Ю., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Ставрова Л.А. Методические рекомендации по изучению гемостимулирующей активности фармакологических веществ // *Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств* / под ред. А.Н.Миронова. Москва, 2013. Ч. I. С. 761-766.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ
СЕТЧАТКИ ПРИ НИЗКОИНТЕНСИВНОМ СВЕТОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ФОНЕ
ВОЗРАСТНОЙ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ

Е.Ю. Чердынцева *, Е.Ю. Варакута, А.В. Потапов, Е.П. Федотенко.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

e-mail: anikina.ey@ssmu.ru

Ключевые слова: сетчатка, нейрон, дистрофия, свет.

Введение. На сегодняшний день одной из наиболее распространенных патологий органа зрения, приводящих к значительным функциональным нарушениям, остается возрастная хориоретинальная дистрофия [1, 2]. Немаловажными являются вопросы длительного непрерывного влияния света низкой интенсивности на течение данного заболевания и характер деструктивных изменений структурных компонентов сетчатки [3, 4, 5].

Цель. Изучить фотоиндуцированные изменения сетчатки при воздействии низкоинтенсивным светом на фоне проявлений возрастной хориоретинальной дистрофии.

Материалы и методы. В ходе проведенного эксперимента две группы крыс Wistar (n=20) в возрасте 3 и 18 мес подвергались непрерывному воздействию светом 200 лк в течение 7 суток. В качестве контроля использовались интактные животные в возрасте 3 и 18 мес (n=10). Глазные яблоки после энуклеации фиксировали в нейтральном формалине и заливали в парафин. Готовили отвесные срезы задней стенки глаза толщиной 5-7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для изучения ультраструктурных изменений сетчатки заднюю стенку глаза фиксировали в 2,5% растворе глютаральдегида на кокадилатном буфере (рН=7,4). Материал постфиксировали в 2% растворе четырехокси осмия и заливали в эпон. На ультратоме LKB-4 готовили полутонкие и ультратонкие срезы. На полутонких срезах, окрашенных толуидиновым синим, производили подсчет пикноморфных нейронов, неронов с явлениями тотального и очагового хроматолиза в ганглионарном слое на 200 клеток с каждой сетчатки. Для оценки достоверности различий при сравнении средних величин использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У животных в возрасте 18 мес, без воздействия светом, отмечалось наличие очагов деструктивных изменений сетчатки, характерных для возрастной хориоретинальной дистрофии. После светового воздействия наблюдалось значительное увеличение деструктивных проявлений в нейронах ганглионарного слоя, выраженность которых достигала максимальных значений в зонах с очаговыми явлениями, характерными для возрастной дистрофии сетчатки. Отмечалось возрастание количества клеток с явлениями очагового и тотального хроматолиза, числа гиперхромных пикноморфных нейронов. Электронная микроскопия выявила деструктивные изменения органелл в перикарионах большинства клеток. Максимальная выраженность этих процессов была характерна для группы животных в возрасте 18 мес при воздействии светом. Количество пикноморфных нейронов (в очагах дистрофии) в данной группе было в 2 раза выше ($11,21 \pm 0,44\%$), чем у интактных крыс в 18 мес ($5,57 \pm 0,46\%$), и в 4,24 раза больше значений у животных в возрасте 3 мес из контрольной группы ($2,64 \pm 0,29\%$). Достоверно увеличивалось число клеток с явлениями тотального хроматолиза в группе животных 18 мес при воздействии светом и без такового, в 5 раз ($19,56 \pm 0,51\%$) и 3 раза ($11,71 \pm 0,43\%$), соответственно, по сравнению с группой контроля ($3,88 \pm 0,39\%$). В группе молодых животных, после воздействия светом, данный показатель ($12,1 \pm 0,54\%$) превышал контрольные значения в 3,12 раза. Очаговому хроматолизу подверглось в 2,94 раза больше нейронов в очагах дистрофии у крыс в 18 мес. после воздействия светом ($18,22 \pm 0,51\%$) по сравнению с контролем ($6,19 \pm 0,48\%$). Данный показатель превышал контрольные значения в 1,75 и 1,66 раз в группах трехмесячных животных после фотоповреждения ($10,83 \pm 0,52\%$)

и у крыс 18 мес без светового воздействия в очагах хориоретинальной дистрофии ($10,31 \pm 0,43\%$), соответственно.

Заключение. При длительном воздействии света низкой интенсивности, достоверно нарастает выраженность морфологических деструктивных проявлений возрастной хориоретинальной дистрофии.

Список литературы

1. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.S. Age-related macular degeneration. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. 238.
2. Clemons T.E., Milton R.C., Klein R., Seddon J.M. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005. № 112 (4). 33–99.
3. Аникина Е.Ю., Логвинов С.В., Потапов А.В., Варакута Е.Ю., Герасимов А.В. Морфологические изменения нейросенсорных клеток сетчатки при низкоинтенсивном световом воздействии на фоне возрастной хориоретинальной дистрофии. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. №6.
4. Варакута Е.Ю., Логвинов С.В., Жданкина А.А., Потапов А.В., Герасимов А.В., Аникина Е.Ю., Свердева Ю.О. Морфологические изменения нейронов внутреннего ядерного слоя при фотоиндуцированном повреждении сетчатки. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. №3.
5. Потапов А.В., Герасимов А.В., Варакута Е.Ю., Логвинов С.В., Аникина Е.Ю. Реакции синаптического аппарата сетчатки на комбинированное воздействие рентгеновских лучей и света различной экспозиции. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. №6

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ РЕЗИСТИНА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, В СОЧЕТАНИИ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н.А. Чернышов*, О.В. Воронкова, Т.В. Саприна, Д.А. Проконич, Р.Р. Хасанова
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Россия

e-mail: nchernyschov@mail.ru

Ключевые слова: резистин, ожирение, метаболический синдром, ХОБЛ.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из лидирующих причин смертности в мире после кардиоваскулярной патологии и онкологических заболеваний и имеет достаточно широкий спектр коморбидности, одной из которых является сочетание с метаболическим синдромом (МС) [1-2]. Одним из основных компонентов МС, оказывающим влияние на функцию внешнего дыхания, является абдоминальное ожирение. Помимо механического влияния избыточного объема жировой ткани, в патогенезе функциональных нарушений бронхолегочной системы рассматривается участие широкого спектра биологически активных веществ, вырабатываемых жировыми клетками. Как известно, жировая ткань является важным эндокринным органом, основные клетки жировой ткани – адипоциты синтезируют целый ряд хемокинов и цитокинов (MCP-1, TNF α , IL-1, 6, 8 и др.), факторов роста (FGF21, VEGF и др.) и ряд других соединений (ингибитор активатора плазминогена-1, простагландины, лейкотриены и т.д.) [3]. Важная роль в развитии осложнений на фоне МС принадлежит резистину. Резистин, является одним из основных адипоцитарных гормонов, обладает провоспалительным действием, участвует в развитии системного воспаления и может повышать риск возникновения обострений при ХОБЛ [4].

Цель: провести сравнительный анализ концентрации резистина в крови у пациентов с ХОБЛ и коморбидностью ХОБЛ и МС.

Материалы и методы. В исследование были включены 26 пациентов мужского пола, которые находились на амбулаторном наблюдении в клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с ХОБЛ ($n=10$, средний возраст $60,8 \pm 3,1$ лет, индекс массы тела (ИМТ) $21,9 \pm 2,2$ кг/м²) и пациенты с коморбидностью ХОБЛ и МС ($n=16$, средний возраст $64,6 \pm 2,1$ лет, ИМТ $30,7 \pm 2,4$ кг/м²). Группа контроля ($n=8$) состояла из здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих ХОБЛ и других заболеваний легких, отдельных компонентов МС (избыточной массы тела, ожирения, инсулинорезистентности, нарушений обмена веществ, артериальной гипертензии), а также кардиоваскулярной патологии. Материалом для исследования являлась венозная кровь, взятая натощак в вакутейнеры с активатором свертывания для получения сыворотки. Диагностика ХОБЛ проводилась согласно Клиническим рекомендациям Российского респираторного общества (2021 г.). Диагностика составляющих метаболического синдрома проводилась согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2013 г.). Определение концентрации резистина в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора «Resistin ELISA» («Mediagnost», Германия). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica. Проверку нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1; Q3). Анализ различий между выборками выполняли с помощью U критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В результате проведенного исследования было зарегистрировано статистически значимое увеличение концентрации резистина в группе пациентов с изолированной ХОБЛ в среднем в 1,8 раза ($p=0,015$) по сравнению со здоровыми добровольцами. Уровень резистина также оказался повышен и в группе пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и МС в среднем в 2,1 раза ($p=0,004$) по сравнению со здоровыми добровольцами. Статистически значимых различий в концентрации резистина между группами пациентов с ХОБЛ и с коморбидной патологией выявлено не было. Резистин является молекулой с провоспалительными свойствами и играет значимую роль в патологических процессах, сопровождающихся развитием системного воспаления. В контексте МС резистин усиливает инсулинорезистентность, однако механизмы данного эффекта до конца не выяснены. Считается, что резистин нейтрализует гипогликемические эффекты инсулина и его тормозящее действие на продукцию глюкозы печенью, а также снижает поглощение глюкозы мышечной тканью независимо от GLUT4 [5]. Несмотря на то, что резистин является адипоцитарным гормоном, его продукция также обнаружена в клетках иммунной системы (лимфоциты, моноциты/макрофаги, нейтрофилы), легких и сердечной мышцы. Системное воспаление, формирующееся при ХОБЛ, также сопровождается усилением продукции резистина иммунными клетками, инфильтрирующими легочную ткань, и позволяет рассматривать данную молекулу в качестве общего маркера хронического воспаления [6].

Заключение. Повышение сывороточной концентрации резистина наблюдается у всех пациентов с ХОБЛ, независимо от наличия МС. Однонаправленный характер изменений концентрации резистина у пациентов с ХОБЛ и с коморбидностью ХОБЛ и МС позволяет рассматривать резистин как общий маркер хронического воспаления.

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356-392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>
2. Santos N.C.D., Miravittles M., Camelier A.A. Prevalence and Impact of Comorbidities in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2022;85(3):205-220. DOI: 10.4046/trd.2021.0179.

3. Kahn, C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(10):3990-4000. DOI: 10.1172/JCI129187.
4. Chwalba A., Machura E., Ziora K., Ziora D. The role of adipokines in the pathogenesis and course of selected respiratory diseases. *Endokrynol Pol*. 2019;70(6):504-510. DOI: 10.5603/EP.a2019.0051.
5. Балаева-Тихомирова О.М., Кацнельсон Е.И., Володько А.С. Роль адипоцитокинов в гормональной регуляции инсулинорезистентности. *Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки*. 2021;124(3):21-26. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).21-26](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).21-26)
6. Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Ślęzak D., Robakowska M., Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(10):3570. DOI: 10.3390/ijms21103570.

РАК ЯИЧНИКОВ: ЭКЗОСОМАЛЬНЫЕ МИКРОРНК КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.Л. Чернышова,^{1,2, 3} * Е.И. Иванова,^{1,2} Н.В. Юнусова,⁴ С.Н. Тамкович^{1,2}

¹ Институт онкологии и нейрохирургии, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

² Институт медицины и медицинских технологий, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

⁴ НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, г. Томск, Россия
e-mail: chernyshova_a@meshalkin.ru

Ключевые слова: экзосомы, микроРНК, кровь, асцит, рак яичников.

Введение. Частота развития перитонеальной диссеминации при первичном раке яичников (РЯ) достигает высоких значений, в том числе из-за поздней диагностики заболевания, что в дальнейшем отрицательно влияет на эффективность хирургического и химиотерапевтического лечения [1]. Отсутствие высокочувствительных и специфичных онкомаркеров для раннего выявления рака яичников приводит к тому, что 5-летняя выживаемость пациенток не достигает 30 % [2]. Асцитическая жидкость формируется уже на ранних стадиях заболевания и играет роль уникального опухолевого микроокружения. Все больший интерес вызывают циркулирующие в плазме и асцитической жидкости экзосомы, которые отражают полный молекулярный портрет новообразования и содержат перспективные биомаркеры для ранней диагностики и прогноза течения рака яичников. Показано, концентрация экзосом в крови повышается при различных злокачественных новообразованиях [3, 4], при этом в асцитической жидкости больных раком яичников их содержание выше, чем в плазме крови [5, 6]. Липидный бислой защищает экзосомальные микроРНК от гидролиза нуклеазами, что увеличивает время циркуляции таких РНК в отличие от свободно циркулирующих микроРНК в крови и других биологических жидкостях [7].

Цель. Провести сравнительную оценку представленности и диагностической значимости miR-24 и miR-101 в экзосомах плазмы крови и асцитической жидкости первичных больных с диссеминированным раком яичников.

Материалы и методы. В исследование вошли 20 пациенток с верифицированным диагнозом рака яичников (РЯ), контрольную группу составили здоровые женщины (n = 19). Экзосомы плазмы крови и асцитической жидкости были получены от больных с РЯ,

экзосомы плазмы крови – от здоровых женщин. Экзосомы выделяли путем ультрафильтрации и ультрацентрифугирования. Экзосомы характеризовали трансмиссионной электронной микроскопией, трековым анализом и проточной цитофлуориметрией. Анализ кандидатных микроРНК проводили с помощью баз данных DIANA, PANTHER и STRING. После выделения экзосомальной РНК набором BioSilica Ltd. определяли относительный уровень микроРНК с использованием ОТ-ПЦР-ПВ наборами БиоМастер HS-qPCR (2х) («BioLabmix», Россия) Полученные значения нормировали на уровень miR16. Логистический регрессионный анализ выполнен для определения рисков развития РЯ. Достоверность различий оценивали с помощью U-критерия Манна– Уитни. Различия считали достоверными при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты. Установлено, что асцитическая жидкость больных РЯ характеризуется наибольшей концентрацией экзосом; концентрация экзосом в плазме крови онкологических больных статистически значимо выше, чем у здоровых женщин. Выявлено статистически значимое понижение относительных уровней экзосомальных miR-24 и miR-101 в плазме крови и асцитической жидкости пациенток с РЯ по сравнению с плазмой крови здоровых женщин. Не найдено достоверных различий в уровнях данных микроРНК в экзосомах плазмы и асцитической жидкости больных. Биоинформатическим анализом выявлено участие miR-24 и miR-101 в канцерогенезе РЯ. Построенные логистические модели являются статистически значимыми ($p = 0,001$; $\chi^2 = 19,927$ и $p = 0,000$; $\chi^2 = 19,412$ соответственно).

Заключение. Полученные результаты подтверждают перспективность использования экзосомальных miR-101 и miR-24 для дополнительного скрининга РЯ методом жидкостной биопсии.

Список литературы

1. Ding H., Zhang J., Zhang F. et al. Nanotechnological approaches for diagnosis and treatment of ovarian cancer: a review of recent trends. *Drug Deliv* 2022;29(1):3218–32. DOI: 10.1080/10717544.2022.2132032.
2. Maiborodin I., Mansurova A., Chernyavskiy A. Cancer Angiogenesis and Opportunity of Influence on Tumor by Changing Vascularization. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(3): DOI 10.3390/jpm12030327. EDN GFJYMQ.
3. Онкогинекология: Национальное руководство / Г. Р. Абузарова, И. И. Алентов, С. В. Анпилогов [и др.]; Под редакцией А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. – Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2019. – 384 с. – (Национальные руководства). – ISBN 978-5-9704-5329-2. – DOI 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384. – EDN RCNLIG.
4. Чернышева А. Л., Коломиец Л. А., Крицкая Н. Г., Суходоло И. В. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия. *Российский онкологический журнал*. 2005. 3: С. 22-25. EDN OKEIQH.
5. Ye S.B., Li Z.L., Luo D.H. et al. Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 2014;5(14):5439–52. DOI: 10.18632/oncotarget.2118.
6. Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Кондакова И. В. Связь экспрессии металлопротеиназы PAPP-A с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов при раке эндометрия. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2013. 3: С. 284. DOI 10.7868/S0002332913030119. – EDN PYSFON.
7. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. *Российский онкологический журнал*. 2010. 1: 23-25. EDN MBCOQT.

ИНГИБИРОВАНИЕ ТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

А.В. Чивильдеев*, Г.И. Лобов

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: tchivildeev.andrei2009@yandex.ru

Ключевые слова: лимфатический узел, хроническое воспаление, сократительная активность, индуцибельная NO-синтаза.

Введение. Лимфатическая сосудистая сеть представляет собой систему структурно и функционально связанных специализированных лимфатических сосудов разного калибра (капилляры, предколлекторы, собирательные лимфатические сосуды, стволы и протоки) и лимфатических узлов (ЛУ), а также лимфы, представляющей собой фильтрат плазмы крови [1]. На сегодняшний день достоверно известно, что капсула ЛУ состоит из соединительнотканного компонента, в котором разбросаны разнонаправленные пучки гладкомышечных клеток (ГМК), соединенные плотными контактами для обеспечения синхронного сокращения. В физиологических условиях ЛУ ритмически сокращаются, при этом внутриузловое давление повышается, и лимфа перемещается по синусам ЛУ к эфферентным лимфатическим сосудам [2, 3]. Многоклеточный организм постоянно сталкивается с агрессивным воздействием различных патогенов и нейтрализует их посредством реакций врожденного и приобретенного иммунитета, часть из которых реализуется в лимфатической системе. Эти процессы в большинстве случаев сопровождаются воспалением, в развитии и разрешении которого значимую роль также играет лимфатическая система. По лимфатическим сосудам, которые обязательно проходят через один или несколько ЛУ, в ЛУ попадает все образовавшееся в очаге воспаления; результатом этого становится выраженное ремоделирование и увеличение лимфатического узла в 15-20 раз за короткий период [4, 5]. Данных о сократительной функции ЛУ при воспалении крайне мало.

Цель работы. Целью исследования было изучение влияния хронического воспаления на транспортную функцию брыжеечных лимфатических узлов (ЛУ) крысы.

Материалы и методы. Для нашего исследования было отобрано 18 самцов крыс Sprague Dawley. С целью моделирования хронического воспаления в брюшной полости мы использовали модифицированную методику CLP (лигирование и пункция слепой кишки): выполнялась перевязка дистальной четверти слепой кишки без последующей пункции. Крысы были разделены на опытную и контрольную группы (КГ). В контрольной группе проводилась лапаротомия без лигирования слепой кишки. Опытная группа животных выводилась из эксперимента и исследовалась через 1 месяц (группа 1М) и через 2 месяца (группа 2 М). Изменения сократительной функции ЛУ фиксировались с помощью миографа. Для исследования механизмов указанных изменений в камеру миографа поочередно вводили нимесулид (селективный ингибитор ЦОГ-2) и 1400W (селективный ингибитор индуцибельной NO-синтазы).

Результаты. В группе 1М ЛУ крыс были увеличены и имели более темный цвет по сравнению с ЛУ крыс КГ. ЛУ крыс группы 2М уменьшились и были несколько меньше ЛУ крыс КГ. Также в группах 1М и 2М отмечались лабораторные признаки воспалительного процесса (таблица 1). ЛУ крыс КГ с перинодальной жировой тканью (PNAT), помещенные в камеру миографа, характеризовались стабильным тонусом и генерировали фазные сокращения. Тонус ЛУ крыс группы 1М и 2М был достоверно ниже и составлял 73% и 55% соответственно от величины тонуса ЛУ крыс КГ. Частота и амплитуда фазных сокращений ЛУ крыс с ХВ также были меньше величин, зарегистрированных в ЛУ крыс КГ (1М - на 34% и 66%, 2М – на 29% и 51%, соответственно). При введении в камеру миографа 1400W параметры сокращений ЛУ крыс с ХВ достоверно увеличивались, при этом ЛУ крыс КГ не отвечали на такое же воздействие. Нимесулид слабо влиял на сократительную функцию ЛУ

крыс группы 1М, при этом приводил к достоверному увеличению тонуса, амплитуды и частоты фазных сокращений ЛУ крыс группы 2М.

Таблица 1. Масса брыжеечных лимфатических узлов, количество лейкоцитов и концентрация цитокинов в крови крыс. Данные представлены как среднее значение $\pm$ SEM.

	КГ1	1М	КГ2	2М
Масса лимфатических узлов, мг	32,3 $\pm$ 5,2	44,7 $\pm$ 6,4*	28,5 $\pm$ 4,1	41,3 $\pm$ 6,6*
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л.	8,4 $\pm$ 1,1	14,7 $\pm$ 1,6 ^{&}	8,8 $\pm$ 1,2	13,8 $\pm$ 1,8 ^{&}
IL-1 β , нг/мл	19,4 $\pm$ 2,1	33,1 $\pm$ 2,6 ^{&}	20,7 $\pm$ 1,8	27,4 $\pm$ 2,0*
TNF α , нг/мл	14,7 $\pm$ 1,5	26,4 $\pm$ 1,9 ^{&}	16,3 $\pm$ 1,7	22,8 $\pm$ 2,2*

* - различия между показателями опытных и контрольных групп достоверны, $p < 0,05$, & - $p < 0,01$

Заключение. При хроническом воспалении в брюшной полости крыс запускается экспрессия iNOS в тканях ЛУ, вследствие чего возрастает продукция NO. Если воспалительный процесс пролонгируется, эффект NO ослабевает, а экспрессия COX-2 возрастает, что приводит к снижению сократительной функции ЛУ за счет усиления синтеза простагландинов в тканях ЛУ. В результате происходит ингибирование ГМК капсулы ЛУ и ослабление их фазных сокращений (1 мес), транспорт лимфы замедляется. Через 2 месяца отмечалось частичное восстановление сократительной функции ЛУ.

Список литературы

1. Swartz MA. The physiology of the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001 Aug 23;50(1-2):3-20. DOI: 10.1016/s0169-409x(01)00150-8. PMID: 11489331.
2. Лобов Г.И., Панькова М.Н. Транспорт лимфы: роль лимфатических узлов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2012;11(2):52-56. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2012-11-2-52-56>.
3. Tümer A. Spontaneous contractions and stretch-evoked responses of isolated lymph nodes. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 1983. 4 (1): 103–113.
4. Umarova B.A., Lelekova T.V., Kopylova G.N., Goncharova E.L., Bakaeva Z.V., Samonina G.E. The role of protective effects of proline-containing peptides (PGP, PG, and GP) in contractile dysfunction of mesenteric lymphatic vessels in rats with experimental acute peritonitis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006.142(3):279-82. English, Russian. DOI: 10.1007/s10517-006-0346-2. PMID: 17426829
5. Косарева М.Е., Чивильдеев А.В., Лобов Г.И. Сепсис-индуцированное ингибирование сократительной функции лимфатических узлов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2023. (9): 280-285. URL: <https://lib.rucont.ru/efd/870699>

КАРБОНИЛИРОВАНИЕ РЕДОКС-БЕЛКОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ СЕЛЕКТИВНОГО БЛОКАТОРА ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ЛИНИИ MCF-7

Е.В. Шахристова*, Е. А. Степовая

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия
shahristova.ev@ssmu.ru

Ключевые слова: окислительная модификация белков, тиоредоксин, пролиферация, аденокарцинома молочной железы.

Введение. Вклад окислительно-модифицированных форм белков в регуляцию пролиферации опухолевых клеток представляется весьма перспективным направлением

поиска новых молекулярных мишеней для диагностики и терапии злокачественных новообразований молочной железы.

Цель. Оценить роль карбонилированного тиоредоксина в молекулярных механизмах регуляции пролиферации клеток линии MCF-7 при действии селективного блокатора циклин-зависимых протеинкиназ.

Материалы и методы. В исследовании была использована опухолевая клеточная линия MCF-7, культивируемая в отсутствии или присутствии 20 мкМ селективного блокатора, циклин-зависимых протеинкиназ – росковитина (ROSC, «Sigma Aldrich», США) [1]. Определение содержания активных форм кислорода (АФК) [2] и распределения клеток линии MCF-7 по фазам клеточного цикла проводили методом проточной цитофлуориметрии. Определяли величину отношения восстановленной и окисленной форм глутатиона (GSH/GSSG) методом I. Rahman et al. [3], поскольку она отражает редокс-статус клетки. Содержание интактной и карбонилированной форм белка тиоредоксина определяли методом вестерн-блоттинга с использованием моноклональных антител («Thermo Scientific», США). Достоверность различий независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты. Инкубация клеток линии MCF-7 с ROSC приводила к увеличению в 2,6 раза ($p < 0,01$) количества опухолевых клеток в G_2/M фазах и уменьшению их числа в G_0/G_1 и S фазах по сравнению с интактной культурой, поскольку ингибитор способен по конкурентному механизму взаимодействовать с АТФ-связывающими участками циклин-зависимых протеинкиназ. Кроме того, ROSC способствовал развитию окислительного стресса в опухолевых клетках, о чем свидетельствовало повышение продукции АФК в 1,9 раза ($p < 0,01$) и снижение редокс-статуса клеток по сравнению с интактной культурой. На фоне развития окислительного стресса, нами было выявлено увеличение содержания интактной и карбонилированной форм белка тиоредоксина в 1,1 и 1,6 раза ($p < 0,01$) по сравнению с интактной культурой клеток. Снижение величины отношения GSH/GSSG и увеличение концентрации тиоредоксина (интактной и карбонилированной форм белка) в клетках линии MCF-7, культивируемых в присутствии ROSC, отражало высокую потребность опухолевых клеток в антиоксидантах, необходимых для защиты макромолекул от АФК и, возможно, является одним из механизмов выживания и развития их устойчивости к химиотерапии.

Заключение. Таким образом, наши исследования показали важную роль карбонилированного тиоредоксина в поддержании редокс-статуса и регуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы. Полученные результаты могут стать основой для модернизации подходов диагностики, разработок таргетной терапии опухолевых заболеваний молочной железы.

Список литературы

1. Rajnai Z., Méhn D., Beéry E., et al. ATP-binding cassette B1 transports seliciclib (R-roscovitine), a cyclin-dependent kinase inhibitor. *Drug. Metab. Dispos.* 2010. 38. (11). 2000–2006.
2. Halliwell B., Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br. J. Pharmacol.* 2004. 142. (2). 231–255.
3. Rahman I., Kode A., Biswas S.K. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat. Protoc.* 2006. 1. (6). 3159–3165.

**ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА В СОСТАВЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ
СУППОЗИТОРИЕВ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ
КРОВОТОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

А.В. Шеломенцев, М.В. Осиков, И.А. Макейкина

*ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Челябинск, Россия
e-mail: avschelomenzew18@mail.ru*

Ключевые слова: мелатонин, ишемический инсульт, ректальные суппозитории.

Введение. Ишемический инсульт (ИИ) является ведущей медико-социальной проблемой здравоохранения, занимая второе место среди причин смерти и третье место среди причин инвалидизации населения в мире [1]. В условиях ограниченной эффективности существующих подходов нейропротекции в лечении ИИ применение ректальных суппозитриев с мелатонином (МТ) открывает новые перспективы для современной нейропротекции и функционального восстановления после перенесенного ИИ.

Цель. Изучить влияние мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозитриев на неврологический статус и церебральный кровоток в условиях экспериментальной острой ишемии головного мозга.

Материалы и методы. 30 половозрелых крыс-самцов линии Wistar массой 220–240 г разделили на 3 группы по 10 особей: I – ложнооперированные животные; II, III – моделировали ЭОИГМ по методике Chen S.T. et al [2]. На протяжении 7 суток каждые 24 часа животные группы III получали оригинальные ректальные суппозитории массой 100 мг, содержащие 2,5 мг МТ. На 3 и 7 сутки оценивали неврологический статус по шкале Garcia J.H., Placing test, Bederson test (результат выражали в баллах) [3,4]. Микроциркуляцию в очаге ишемии головного мозга оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием прибора «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА», г Москва, Россия), рассчитывая показатель микроциркуляции (ПМ) по формуле: $ПМ = N_{эр.} + V_{ср.}$, где $N_{эр.}$ – величина эритроцитов в зондируемом объеме тканей, $V_{ср.}$ – усредненная скорость эритроцитов. Величина ПМ выражалась в перфузионных единицах (пф.ед) [5]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 19.

Результаты. У животных группы II по сравнению с животными группы I на 3 сутки фиксировалось значимое снижение баллов по шкале Garcia J.H. на 58,3% ($p=0,001$), по Placing test на 57,9 % ($p=0,002$) и значимое увеличение баллов по Bederson test; на 7 сутки фиксировалось значимое снижение баллов по шкале Garcia J.H. на 75 % ($p < 0,001$), по Placing test на 78,9 % ($p < 0,001$) и значимое увеличение баллов по Bederson test. На 7 сутки по сравнению с 3 сутками у животных группы II регистрировалось значимое снижение баллов по шкале Garcia J.H. на 40 % ($p=0,008$), Placing test на 50,0% ($p=0,003$), значимое увеличение баллов по Bederson test на 100% ($p=0,001$). У животных группы III по сравнению с животными группы II на 3 сутки регистрировалось значимое увеличение баллов по шкале Garcia J.H. на 53,3% ($p=0,008$), по Placing test на 50 % ($p=0,016$) и значимое снижение баллов по Bederson test на 50% ($p=0,029$); на 7 сутки фиксировалось значимое увеличение баллов по шкале Garcia J.H. на 233 % ($p < 0,0001$), по Placing test на 325 % ($p < 0,0001$) и значимое снижение баллов по Bederson test на 100% ($p < 0,0001$). У животных, получавших МТ на 7 сутки в сравнении с 3 сутками регистрировалось значимое увеличение баллов по шкале Garcia J.H. на 30,4 % ($p=0,004$), Placing test на 41,7 % ($p=0,002$), значимое снижение баллов по Bederson test на -100% ($p=0,003$). При исследовании микроциркуляции в очаге ишемии головного мозга у животных группы II по сравнению с животными группы I на 3 сутки фиксировалось снижение ПМ на 30 % ($p=0,02$), на 7 сутки на 38 % ($p=0,005$). На 7 сутки по сравнению с 3 сутками у животных группы II регистрировалось значимое снижение ПМ на 11 % ($p=0,03$). У животных группы III по сравнению с животными группы II регистрировалось ПМ на 3 сутки повышался на 12,5 %

($p = 0,016$), на 7 сутки на 43,9% ($p = 0,005$). На 7 сутки по сравнению с 3 сутками у животных группы III фиксировалось значимое повышение ПМ на 13,8 % ($p = 0,028$). Корреляционный анализ выявил на 3 сутки наличие положительной связи ПМ со шкалой Garcia J.H. ($p=0,63, p < 0,05$), с Placing test ($p=0,77, p < 0,01$) и отрицательной связи с Bederson test ($p=-0,61, p < 0,05$); на 7 сутки положительную связь ПМ со шкалой Garcia J.H. ($p=0,67, p < 0,05$), с Placing test ($p=0,64, p < 0,05$) и отрицательной связи с Bederson test ($p=-0,60, p < 0,05$). Таким образом, уменьшение неврологического дефицита у животных группы II в условиях применения ректальных суппозиториях с МТ ассоциировано с повышением ПМ в очаге ишемии головного мозга.

Заключение. На 3 и 7-е сутки при ЭОИГМ фиксировался неврологический дефицит и прогрессирующее снижение ПМ в очаге ишемии головного мозга. Применение МТ в суммарной дозе 17,5 мг в составе ректальных суппозиториях обеспечивало частичное восстановление неврологического статуса и увеличение ПМ в очаге ишемии головного мозга. Проведенный корреляционный анализ установил наличие ассоциации между ПМ и показателями неврологического статуса: уменьшение неврологического дефицита у животных с ЭОИГМ в условиях применения ректальных суппозиториях с МТ ассоциировано с повышением ПМ в очаге ишемии головного мозга.

Список литературы

1. Feigin V.L. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1):18-29
2. Chen S.T et al. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke*. 1986; 17(4):738-43
3. Schallert M. et al. The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests Oxford University Press. 2004:129–140
4. Bederson J.B. et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 1986;17(3):472-6
5. Obeid A. N. et al. A critical review of laser Doppler flowmetry. *Journal of medical engineering & technology*. 1990; 14 (5):178-181.

ПРИНЦИП ГЕТЕРОГЕННОСТИ В РЕАКЦИЯХ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Б.Г. Юшков^{1*}, М.Г. Зуев³, С.А. Бриллиант^{1,2}, А.А. Васин³

¹*Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия*

²*ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия*

³*Институт химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия
e-mail: b.yushkov@iip.ura.ru*

Введение. Действие различных экстремальных факторов на организм может быть кратковременным или достаточно продолжительным. Если адаптации к последнему изучается достаточно давно и ее обычно связывают с перестройкой адаптивных систем организма, то по приспособление к резкому и кратковременному воздействию можно объяснить гетерогенностью системы. Для проверки этой гипотезы в наибольшей степени подходит система гемоглобинов. Гемоглобины состоят из смеси близких по структуре молекул, которые методом электрофореза на различных носителях (бумага, агар, крахмал, полиакриламид) удастся разделить на фракции. На данный момент описаны первичные структуры более 600 вариантов гемоглобинов различных организмов. Термин «вариант», а не «аномальный», является предпочтительным, поскольку большинство гемоглобинов не связано с заболеванием. Кроме того, в крови одного организма определяются различные типы гемоглобинов, называемых изоформами. Так у человека выделяются как минимум

пять изоформ (H1, H2, H3, HF, HP), у собаки, лошади, кошки – две, у крысы – шесть, а по некоторым данным девять, которые отличаются по своей молекулярной структуре. Молекулярная масса большинства вариантов этого пигмента колеблется в пределах 64,5–68,0 кДа. Если различия между вариантами гемоглобинов по молекулярной массе и электрофоретической активности описаны давно и хорошо известны, то насколько они отличаются по своим структурным характеристикам представляется мало изученной проблемой, что обусловлено недостатками обычно применяемых для исследования методик. Одним из современных методов характеристики структурного состояния гемоглобина может служить метод спектроскопии комбинационного рассеяния света (рамановской спектроскопии). В основе этой методики лежит принцип идентификации колебательного состояния фотонов, что позволяет изучить характеристики молекул и структурные изменения молекулярных связей. Целью исследования являлась оценка различий структурных характеристик изоформ гемоглобина с помощью метода спектроскопии комбинационного рассеяния света.

Цель. Оценка различий структурных характеристик изоформ гемоглобина с помощью метода спектроскопии комбинационного рассеяния света.

Материалы и методы. Объектом исследования служили крысы-самцы ($n = 16$, в возрасте 3–3,5 месяца) массой 250 г и 12 доноров разных групп крови. Изоформы гемоглобина исследовали как в эритроцитах цельной крови, так и в отдельных фракциях клеток. Для этого готовили гемолизат клеток, а затем проводили разгонку методом электрофореза в полиакриламидном геле по г. Мауреру. Для рамановской спектроскопии гемолизат после каждого центрифугирования высушивали в термостате при 53,8°C в течение суток. Оценку конформации гема и его белкового окружения в глобине осуществляли с помощью метода комбинационного рассеяния света. Для записи спектров комбинационного рассеяния использовали конфокальный рамановский микроскоп inVia Qontor (Renishaw plc, Великобритания), оборудованный двумя полупроводниковыми твердотельными лазерами – на 532 нм (измеряемый диапазон частот от 50 до 4000 см^{-1} , 200 мВт) и 785 нм (диапазон от 50 до 3500 см^{-1} , 300 мВт) – и ICDD-детектором (оптическая чувствительность до 1.08 мкм), а также системой стабилизации положения лазеров и измерительной сотовой плиты. Перед началом работы прибор был откалиброван с использованием кремниевой пластины в режиме Static при помощи лазера на 532 нм по положению линии Si (520 см^{-1}). Порошкообразные образцы были горизонтально размещены на препаративном стекле, которое при закрытой шторке лазера было установлено в пазе сотовой плиты и закреплено пружинным фиксатором. Для съемки был выбран лазер на 785 нм. Съемку проводили в режиме Extended в диапазоне от 100 до 3200 см^{-1} с автоматической калибровкой по центральной частоте 750 см^{-1} . Для лазера 785 нм (режим точечной съемки – Edge) была выбрана дифракционная решетка 1200 штрихов/мм. При съемке было задано минимально возможное время экспозиции 10 с и мощность лазера 10% от максимальной. Съемку проводили в режиме накопления сигнала с числом шагов, равным трем за одно измерение. Для каждой точки в автоматическом режиме проводили по три измерения с временным интервалом между измерениями 2 с. Для каждого образца было проведено четыре независимых измерения в разных точках. Фокусировку лазерного луча на зернах и поверхностях образцов осуществляли при помощи стереоскопической системы (бинокулярные линзы) и системы регулировки положения сотовой плиты, состоящей из двух рукояток – грубой и более тонкой настройки, расположенных под сотовой плитой. Посредством инструментов, включенных в пакет программного обеспечения, обеспечивающего связь между персональным компьютером и прибором, была проведена цифровая очистка полученных спектров от фонового сигнала и шумоподавление при помощи фильтра Савицкого–Голея (фильтр 7-го порядка, длина кадров – 24). Анализируя частоты колебаний и отношения интенсивностей линий в спектрах комбинационного рассеяния, в геме оценивали различия состояния пиррольных полуколец (1170 см^{-1} , 1355 см^{-1} , 1375 см^{-1} , отношения интенсивностей линий I1375/I1172 и I1375/I1127), метиновых

мостиков между пирролами (1550 см⁻¹, 1580 см⁻¹), винилов (1620 см⁻¹), атомов железа (1567 см⁻¹, 1550 см⁻¹, 1580 см⁻¹, 1640 см⁻¹, 1355 см⁻¹), (–C=C–) и (–C=N–)-групп (1620 см⁻¹, 1640 см⁻¹), а в глубине в валентных колебаниях аминокислот, симметричном/ассимметричном растяжении СН₃-групп, колебаниях СН-концевых метиленовых групп аминокислот (2850 см⁻¹, 2880 см⁻¹, I2930/I2850), полярном окружении аминокислот (2930 см⁻¹, 2940 см⁻¹) и плотности упаковки белка (I2850/I2880), отдельно оценивали лигандсвязывающую способность гемоглобина (1355 см⁻¹, 1375 см⁻¹, 1618 см⁻¹, I1375/I1355, I1375/(I1355+I1375), I1618/(I1355 + I1375), I1618/I1580, I1688/I1580, I1355/(I1355 + I1375), I1355/I1550, I1375/I1580, (I1355/I1550)/(I1375/I1580)) [8, 9, 12– 14]. Достоверность отличий в сравниваемых выборках оценивали с применением непараметрического (рангового) U-теста Манна–Уитни. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета SPSS Statistics (версия 17.0). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что если в цельной крови крыс методом электрофореза в полиакриламидном геле можно выделить шесть отличающихся по электрофоретической подвижности изоформ гемоглобина, то в каждой отдельной фракции клеток всегда содержатся только две изоформы – одна более легкая, другая – тяжелая. В цельной крови наибольшая доля (65%) приходится на нормальные изоформы гемоглобина с молекулярной массой 60–70 кДа (в литературе чаще указывают диапазон 64–68 кДа), 11% составляют тяжелые (более 70 кДа) и 24% – более легкие (менее 60 кДа) изоформы. Возникновение тяжелых изоформ можно связать с полимеризацией, а легких – с деградацией белка. В полученных в процессе разделения путем центрифугирования шести фракциях клеток первая содержит исключительно тяжелые варианты гемоглобина (84,84±1,50 кДа – 74,51±0,84 кДа), вторая – тяжелую и нормальную изоформы (83,32±1,0 кДа – 66,68 ± 0,83 кДа), третья и четвертая – нормальные в различных сочетаниях (71,89±0,57 кДа – 64,04±1,08 кДа и 73,46±1,04 кДа – 64,55±0,46 кДа), пятая – нормальную и легкую (61,70±0,52 кДа – 55,3±0,80 кДа), шестая – исключительно легкие изоформы (59,09±0,75 кДа – 50,76±0,82 кДа). Нормальные (основные) изоформы гемоглобина, которые выполняют ключевые кислородтранспортную и защитную функции. Однако наличие тяжелых (3%) и легких изоформ (11%), образующихся в результате полимеризации или деградации белка, играют также немаловажную роль в организме, поскольку выполняют дополнительные функции, такие как: участвуют в передаче сигналов, связывают экзогенные лиганды и т.д. Методом спектроскопии комбинационного рассеяния света в ходе нашего исследования показано, что изоформы гемоглобина отличаются по характеристикам как гема, так и глобина, что отражается на их лиганд-связывающей способности. В исследованиях на добровольцах отмечено, что показатели рамановской спектроскопии зависят не только от фракции эритроцитов, но и от группы крови. При экстремальных воздействиях (гипоксия, стресс, воспаление) адаптация осуществляется разрушением либо фракций эритроцитов, содержащих варианты гемоглобинов, лучше связывающих кислород либо наоборот.

Заключение. Таким образом, гетерогенность гемоглобинов представляется наиболее эффективным механизмом адаптации организма к резким перепадам содержания кислорода в атмосфере, а применение спектроскопии комбинационного рассеяния света для оценки структурно-функциональных различий изоформ гемоглобина показывает перспективность данного подхода в изучении заболеваний крови, связанных с гемоглобином, как в норме, так и при действии на организм экстремальных факторов (или при патологии).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ СООТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ ПРИ СЕПСИСЕ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М.Б. Яллыев^{1,2*}, Л.А. Наумова¹

¹Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, г. Сургут, Россия

²Сургутская окружная клиническая больница ХМАО-Югры, г. Сургут, Россия
e-mail: mudrinat@gmail.com

Ключевые слова: сепсис, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Введение. Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), рассчитываемое как простое отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам, отражает воспалительный статус и состояние иммунной системы – врожденного иммунного ответа, обусловленного в основном нейтрофилами, и адаптивного иммунитета, поддерживаемого лимфоцитами [1, 2, 3]. Ранняя фаза инфекции характеризуется провоспалительным состоянием и увеличением NLR, что определяется не только увеличением количества нейтрофилов, но и индуцированным, в частности при сепсисе, апоптозом лимфоцитов, в том числе за счет эндогенного кортизола и катехоламинов, которые повышают количество нейтрофилов при одновременном снижении количества лимфоцитов [2]. Таким образом, увеличение NLR чаще определяется увеличением количества нейтрофилов и снижением количества лимфоцитов [2, 3]. Более низкий уровень NLR обычно ассоциируется с благоприятным прогнозом и отражает сохраненный иммунный баланс [3]. Раннее (ранее 6 часов) повышение NLR после воздействия причинного фактора позволяет рассматривать его как актуальный маркер, в сравнении с другими показателями (бактериемия, С-реактивный белок) [3]. Хотя NLR является доказанным независимым прогностическим фактором смертности при ряде заболеваний, его пороговое значение продолжает обсуждаться [3].

Цель. Анализ диагностической и прогностической значимости соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) при сепсисе у онкогематологических больных.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ значений NLR у 120 онкогематологических больных, из числа которых пациенты, получавшие цитостатическую терапию (ЦСТ) с осложнением и без осложнения сепсисом, составили соответственно первую (n=31) и 3-ю группы (n=30) наблюдений, пациенты с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) после курса ЦСТ также с осложнением и без осложнения сепсисом – соответственно вторую (n=26) и 4-ю группы (n=33). Группы были сопоставимы по возрасту, полу пациентов и структуре/соотношению нозологических форм – миеломная болезнь, лимфома. Значения NLR исследованы при поступлении, в дни ауто-ТГСК (2-я и 4-я группы) и диагностики сепсиса и/или выража С-реактивного белка (СРБ), а также в последующие второй, третий и далее через каждые два или три дня в течение всего периода наблюдения (28 дней). Сравнительный статистический анализ проводили с использованием программы StatTech 4.9.3 (Россия, 2025). Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка, при отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} – Q_{75}), сравнительный анализ проводился с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, их сравнение – с помощью точного критерия Фишера. При оценке диагностической значимости NLR при прогнозировании определенного исхода использовали метод анализа ROC-кривых (AUC). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении 1-й и 3-й группы различия в уровне NLR, отражающего как баланс врожденной и адаптивной иммунной системы, так и выраженность системной воспалительной реакции, статистически значимы: $Me_1 = 3,96$; $Q_{25} = 2,71$; $Q_{75} = 8,02$; $Me_3 =$

3,13; $Q_{25} = 2,51$; $Q_{75} = 4,35$; $p_{1-3} < 0,043$. Достоверно более высокая медиана NLR в группе с сепсисом отражает биологическую логику процесса как системной воспалительной реакции, сопровождающейся повышением количества нейтрофилов и снижением числа лимфоцитов, что ведёт к росту NLR. По данным ROC-анализа, $AUC = 0,651$; 95% ДИ: 0,513 – 0,789, $p = 0,043$ указывает на удовлетворительную прогностическую способность полученной модели. Получены два пороговых значения NLR, выбор которых может зависеть от стоящей перед врачом клинической задачи. При пороговом значении NLR 3,93 чувствительность (Se) = 54,8% (то есть модель правильно выявляет около 55% пациентов с сепсисом) и специфичность (Sp) = 73,3% (модель правильно идентифицирует 73% пациентов без сепсиса). Таким образом, если $NLR \geq 3,93$, то с вероятностью 68% у пациента действительно будет сепсис (Positive Predictive Value (PPV) = 68,0%), если $NLR < 3,93$, то с вероятностью 61% сепсиса у пациента нет (Negative Predictive Value (NPV) – 61,1%). Это наиболее сбалансированный порог для компромисса между обнаружением истинных случаев сепсиса и исключением ложной тревоги, а также скрининга в общей группе. При пороговом значении NLR 5,20, $Se = 45,2\%$ и модель пропускает более половины пациентов с сепсисом, в то же время $Sp = 86,7\%$ очень хорошо исключает пациентов без сепсиса, что актуально в ситуациях, когда ложноположительный диагноз сепсиса нежелателен (например, исключается необходимость назначения мощных антибиотиков и риск побочных эффектов без крайней необходимости). Однако его низкая чувствительность делает его плохим инструментом для скрининга. Интересно, что при поступлении значения NLR у пациентов 1-й и соответствующей ей группы сравнения (3-я группа) не имели статистически значимых различий $Me_1 = 3,22$; $Q_{25} = 1,71$; $Q_{75} = 5,73$; $Me_3 = 2,60$; $Q_{25} = 1,55$; $Q_{75} = 3,89$; $p_{1-3} = 0,189$. Различия появляются в день виража СРБ и ухудшения клинической картины (по шкале $SOFA \geq 2$ балла; положительные результаты бактериологического исследования крови), отражая развитие сепсиса у больных 1-й группы ($Me_1 = 5,16$; $Q_{25} = 2,56$; $Q_{75} = 14,09$) и присоединение инфекции без развития сепсиса у больных 3-й группы ($Me_3 = 2,80$; $Q_{25} = 2,00$; $Q_{75} = 4,98$), $p_{1-3} = 0,040$. День, обозначенный как «вираж» демонстрирует первое статистически значимое расхождение между группами по значению NLR. Это важное клиническое и патофизиологическое различие, отражающее период максимального острого воспалительного ответа и степень иммунной дисрегуляции в группе сепсиса. В последующие дни (со второго по 17 день) различий в динамике NLR в сравниваемых группах нет, но они появляются на 20-тый день за счет статистически значимого снижения NLR в 3-й группе, отражающего снижение активности воспаления – $Me_1 = 4,74$; $Q_{25} = 2,58$; $Q_{75} = 6,83$; $Me_3 = 1,96$; $Q_{25} = 1,50$; $Q_{75} = 2,58$; $p_{1-3} = 0,041$. Отсутствие статистически значимых различий NLR в сравниваемых группах при поступлении и их появление в день виража СРБ свидетельствует о том, что более важными прогностическими показателями тяжести сепсиса являются скорость изменения, или кинетика показателя и его амплитуда. Экстремальный верхний квартиль в 1-й группе (до 14,09) на этом этапе указывает на наличие пациентов с тяжелым дисрегулированным ответом, что отражает высокую прогностическую ценность NLR. В группах с ауто-ТГСК, как при осложнении сепсисом (2-я группа), так и его отсутствии (4-я группа) не выявлено статистически значимых различий NLR ($p_{2-4} > 0,05$), что может объясняться значительной общностью характеристик этих групп – миелосупрессия после ЦСТ и минимальная степень/отсутствие активности воспаления (как необходимого условия для проведения ауто-ТГСК), различия также отсутствовали при поступлении и в день ауто-ТГСК ($p_{2-4} > 0,05$) при увеличении NLR за счет выраженного нейтрофилеза. Статистически значимые различия NLR появляется в последующие три дня после ауто-ТГСК: у больных 2-й группы при развитии сепсиса и тяжелой нейтропении ($Me_2 = 54,50$; $Q_{25} = 11,34$; $Q_{75} = 186,80$) и, напротив – нейтрофилеза у больных 4-й группы ($Me_4 = 149,93$; $Q_{25} = 63,97$; $Q_{75} = 221,25$), $p_{2-4} = 0,033$. При сравнении между собой по уровню NLR обеих групп с сепсисом (то есть первой и второй), различия которых изначально состояли в отсутствии признаков воспаления во второй группе как условия для проведения ауто-ТГСК, а также тяжелой

миелосупрессии у пациентов этой группы после курса цитостатической терапии, были отмечены более высокие значения показателя во 2-й группе: $Me_1 = 3,96$; $Q_{25} = 2,71$; $Q_{75} = 8,02$; $Me_2 = 11,23$; $Q_{25} = 5,44$; $Q_{75} = 16,83$; $p_{1-2}=0,009$. При оценке динамики NLR различия с более высокими значениями NLR установлены во 2-й группе в день диагностики сепсиса – $Me_1=5,16$; $Q_{25}=2,56$; $Q_{75}=14,09$; $Me_2=54,50$; $Q_{25}=11,34$; $Q_{75}=186,80$; $p_{1-2}<0,001$ и следующий за ним день - $Me_1=6,06$; $Q_{25}=2,03$; $Q_{75}=10,86$; $Me_2=30,54$; $Q_{25}=12,17$; $Q_{75}=119,99$; $p_{1-2}=0,002$; также различия были установлены на 11-ый день - $Me_1=2,66$; $Q_{25}=0,83$; $Q_{75}=8,84$; $Me_2=12,70$; $Q_{25}=6,74$; $Q_{75}=25,00$; $p_{1-2}<0,001$ и 14-й день сепсиса $Me_1=3,00$; $Q_{25}=1,48$; $Q_{75}=10,42$, $Me_2=12,66$; $Q_{25}=4,91$; $Q_{75}=21,27$; $p_{1-2}=0,007$ (в остальные дни $p_{1-2}>0,05$). Повышение NLR в группе с ауто-ТГСК может быть связано с глубокой и длительной лимфопенией, так как лимфоциты являются одними из наиболее чувствительных к химиотерапии клеток, что отражается в подъеме NLR в день выража и последующий день, характеризуя не тяжесть воспаления, а катастрофическое истощение лимфоцитарного (адаптивного) звена иммунитета на фоне инфекционного процесса. На фоне общего подавления кроветворения, любое начало восстановления нейтрофилов или их мобилизация в ответ на инфекцию в сочетании с глубокой лимфопенией, приводит к резкому дисбалансу в соотношении нейтрофилов и лимфоцитов, что отражается в повышении NLR на 11-й и 14-й день и, вероятно, соответствует началу восстановления костного мозга. В более поздние сроки наблюдения в этих группах снова отсутствуют статистически значимые различия, что может указывать на постепенное восстановление лимфоцитарного звена и/или на разрешение сепсиса и нормализацию гематологических параметров. При оценке NLR в зависимости от исхода сепсиса в 1-й группе установлены статистически значимые различия среди случаев с выздоровлением ($Me = 3,73$; $Q_{25} = 2,28$; $Q_{75} = 6,91$) и летальными исходами ($Me = 13,58$; $Q_{25} = 7,33$; $Q_{75} = 19,54$), $p<0,05$. При летальных исходах медианное значение NLR было достоверно выше, чем в случаях с выздоровлением почти в 3,6 раза, что указывает на сильную связь между высоким уровнем системного воспаления и неблагоприятным прогнозом. NLR является статистически значимым предиктором исхода: $AUC = 0,813$; 95% ДИ: 0,592 – 1,000, $p=0,019$; летальный исход прогнозируется при $NLR \geq 12$, $Se=66,7\%$, $Sp=92,0\%$, $PPV=66,7\%$, $NPV = 92,0\%$. Напротив, во 2-й группе, несмотря на то, что медианные значения NLR у пациентов с летальным исходом (15,27) были почти в 2 раза выше, чем у выживших (8,29) статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,136$), что возможно связано с небольшим числом наблюдений. Вместе с тем, при прогнозировании 28-дневной летальности у больных с сепсисом в целом получены статистически значимые различия NLR между выжившими больными и случаями с летальным исходом: $AUC = 0,774$; 95% ДИ: 0,594 – 0,955, $p= 0,007$, летальный исход прогнозируется при $NLR \geq 11,83$, $Se=80,0\%$, $Sp=76,6\%$, $PPV=42,1\%$, $NPV = 94,7\%$.

Заключение. NLR как доступный маркер, отражающий тяжесть системного воспаления и/или иммунной дисфункции, имеет диагностическую и прогностическую значимость в комплексной диагностике сепсиса у онкогематологических больных; может быть маркером крайней уязвимости и неспособности к адекватному иммунному ответу, а также маркером восстановления гемопоэза на фоне ауто-ТГСК.

Список литературы

1. Liu Y, Zheng J, Zhang D, Jing L. Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(7):e22942. DOI: 10.1002/jcla.22942.
2. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Tomescu P, Geormăneanu C, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)-A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines.* 2021;10(1):75. DOI: 10.3390/biomedicines10010075.
3. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3636. DOI: 10.3390/ijms23073636.

Научное издание

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием
**НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ
В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ,**
посвященная 90-летию со дня рождения
академика РАН М.А. Медведева
(г. Томск, 13–14 ноября 2025 г.)

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

Электронное издание
Формат Pdf
Объем 9,12 Мб

Макет издательства СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. +7 (3822) 901–101, доб. 1760
E-mail: izdatelstvo@ssmu.ru

