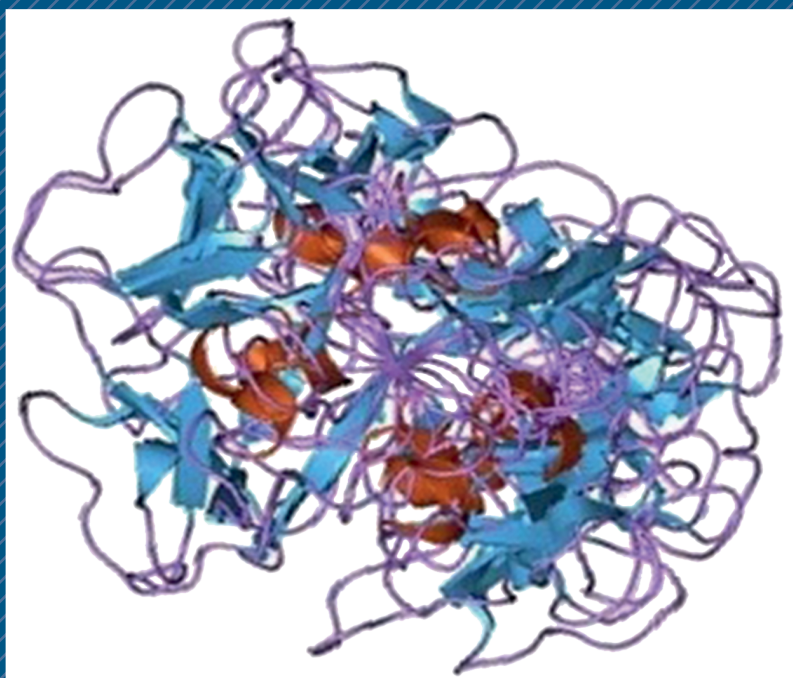


RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



2022
Volume 7
1

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2022, VOLUME 7, N 1

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый

научно-практический журнал

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 435-р от 15.11.2021).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2), Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100; тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу: srccenter@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 8.
Тираж до 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 35. Дата выхода 21.04.2022.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования / Russian Biomedical Research» обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

д. м. н., профессор А.Г. Васильев Professor A.G. Vasilev, MD, PhD

Заместитель главного редактора Head Editor-in-Chief

д. м. н., профессор Н.Р. Карелина Professor N.R. Karelina, MD, PhD

Технический редактор Technical Editor

М.А. Пахомова M.A. Pahomova

д. м. н., профессор И.А. Виноградова I.A. Vinogradova, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор Е.В. Зиновьев E.V. Zinoviev, MD, PhD, Prof.

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. А.М. Иванов A.M. Ivanov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. Е.Н. Имянитов E.N. Imianitov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

д. м. н., профессор К.Л. Козлов K.L. Kozlov, MD, PhD, Prof.

д. м. н. профессор А.С. Колбин A.S. Kolbin, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор А.М. Королюк A.M. Koroljuk, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор С.А. Лытаев S.A. Lytaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.Т. Марьянович A.T. Maryanovich, MD, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор Д.С. Медведев D.S. Medvedev, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор Г.Л. Микиртичан G.L. Mikirtichan, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия) A.A. Mironov, PhD (biology), Prof. (Italy)

д. м. н., профессор И.Б. Михайлов I.B. Mihailov, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор В.И. Николаев V.I. Nikolaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор В.О. Полякова V.O. Polyakova, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор А.М. Савичева A.M. Savicheva, MD, PhD, Prof.

к. м. н., доцент Л.П. Чурилов L.P. Churilov, MD, PhD

д. м. н. профессор П.Д. Шабанов P.D. Shabanov, MD, PhD, Prof.

2022, ТОМ 7, № 1

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В. П. Ганопольский, П. В. Агафонов, В. О. Матыцын
Моделирование холодо-стрессовой дезадаптации у крыс с целью разработки методов ее фармакологической коррекции 3

В. В. Криштон, Т. А. Румянцева, В. Г. Никонорова
Морфологические изменения клеток коры головного мозга крыс при церебральной гипоперфузии с кратковременной физической нагрузкой в зависимости от пола и стрессоустойчивости 16

В. И. Николаев, Н. П. Денисенко, Е. А. Белогурова, М. Д. Денисенко, Т. С. Горзий
Особенности психоэмоционального напряжения у лиц с разной гендерной идентичностью: гормональный и психологический статус 23

Е. В. Зиновьев, А. А. Попов, Д. В. Костяков, М. С. Асадулаев, И. В. Арцимович, О. О. Заворотний
Влияние частотно-модулированного сигнала электрического поля на анальгетическую активность ксилазина при полнотолстых ранах кожи на фоне политравмы 27

ОБЗОРЫ

Ю. В. Дадали, В. А. Дадали, Д. Ю. Кормилец, А. Ю. Терехов, А. Т. Марьянович
Тета-дефензины: квантово-химический анализ вероятных механизмов взаимодействия с мембранами микроорганизмов 32

Е. В. Зиновьев, Д. В. Костяков, О. О. Заворотний, А. В. Семиглазов, Т. З. Гогохия, Д. Х. Халипаева
Тенденции развития методов прогнозирования исхода ожоговой болезни 38

А. Г. Васильев, К. В. Морозова, Т. В. Брус, М. М. Забезжинский, А. А. Кравцова, Л. Д. Балашов, А. В. Васильева, С. С. Пюрвеев, А. Н. Косова
Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах 44

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 60

ORIGINAL PAPERS

V. P. Ganapolsky, P. V. Agafonov, V. O. Matytsyn
Modeling of cold-stress disadaptation in rats to develop methods for its pharmacological correction 3

V. V. Chrishtop, T. A. Rumyantseva, V. G. Nikonorova
Morphological changes in rat cortical cells during cerebral hypoperfusion with short-term physical exercise as a function of sex and stress tolerance 16

V. I. Nikolaev, N. P. Denisenko, E. A. Belogurova, M. D. Denisenko, T. S. Gorziy
Features of psychoemotional stress in people with different gender identities: hormonal and psychological status 23

E. V. Zinoviev, A. A. Popov, D. V. Kostyakov, M. S. Asadulaev, I. V. Artsimovich, O. O. Zavorotniy
Influence of a frequency-modulated electric field signal on the analgesic activity of xylazine in full-thickness skin wounds on the background of polytrauma 27

REVIEWS

Yu. V. Dadali, V. A. Dadali, D. Yu. Kormilets, A. Yu. Terekhov, A. T. Maryanovich
Theta-defensins: quantum-chemical analysis of probable mechanisms of interaction with membranes of microorganisms 32

E. V. Zinoviev, D. V. Kostyakov, O. O. Zavorotniy, A. V. Semiglazov, T. Z. Gogohiya, D. H. Halipaeva
Trends in the development of methods for predicting the outcome of burn disease 38

A. G. Vasiliev, K. V. Morozova, T. V. Brus, M. M. Zabezhinskij, A. A. Kravcova, L. D. Balashov, A. V. Vasilieva, S. S. Pyurveev, A. N. Kosova
The role of homocystein metabolic disorders in pathological processes 44

INFORMATION

Rules for authors 60

УДК 57.042+612.821.2+574.23
DOI: 10.56871/2489.2022.64.64.001

МОДЕЛИРОВАНИЕ ХОЛОДО-СТРЕССОВОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У КРЫС С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

© Вячеслав Павлович Ганапольский, Павел Владимирович Агафонов, Вячеслав Олегович Матыцын

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Павел Владимирович Агафонов — к.м.н., докторант при кафедре военно-полевой терапии.
E-mail: agafonov23@yandex.ru

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. *Введение.* Актуальность работы обусловлена необходимостью поиска эффективных и безопасных методов коррекции нарушений адаптации, развивающихся у людей, выполняющих работы в условиях холодного арктического климата с сопутствующими стрессорными факторами. С этой целью разработана экспериментальная модель для исследования влияния комплекса факторов арктического региона на процессы адаптации, а также обоснования методов их фармакологической коррекции. *Материалы и методы.* Холодо-стрессорная модель представляла собой длительное воздействие на крыс (160 беспородных самцов) низкой положительной температуры воздуха 5 °С при относительной влажности 75–80% в условиях климатической камеры Feutron (Германия). Дополнительный стрессорный фактор создавали, используя специфический световой режим (круглосуточный свет), звуковую невротизацию (непрерывная громкая рок-музыка), а также ограниченный рацион питания (15 ккал/сут). Изучали динамику ректальной температуры, показателей физической работоспособности в тесте с плаванием, поведенческих реакций в тесте «Открытое поле», количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, сывороточных уровней кортизола и инсулина, белков теплового шока HSP-70 и гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1α. *Результаты.* Показано, что на 14-е сутки в условиях моделирования холодо-стрессовых факторов у крыс развивается состояние дезадаптации, характеризующееся развитием гипотермии (до 33 °С), торможением поведенческих реакций, снижением физической работоспособности, признаками иммунодефицита, истощением кортизолового ответа. Для коррекции данных нарушений крысам вводили: плацебо, метапрот в дозах 1, 10, 25, 50, 100 мкг/кг, фенотропил в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, кофеин-бензоат натрия в дозах 1, 10, 25, 50 и 100 мг/кг, метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг, а также метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг. Предложенная холодо-стрессорная модель может использоваться для разработки методов фармакологической коррекции нарушений, развивающихся под действием факторов холодной климатической зоны. Наиболее эффективное действие, позволившее купировать у крыс развившиеся нарушения адаптации, оказали комплексы метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг и метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг.

Ключевые слова: экспериментальная модель; крысы; гипотермия; фенотропил; метапрот; физическая работоспособность; низкая температура; тест «Открытое поле».

MODELING OF COLD-STRESS DISADAPTATION IN RATS TO DEVELOP METHODS FOR ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

© Vyacheslav P. Ganapolsky, Pavel V. Agafonov, Vyacheslav O. Matytsyn

Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

Contact information: Pavel V. Agafonov — MD, PhD, Candidate of Medical Sciences, Doctoral student at the Department of Military Field Therapy.
E-mail: agafonov23@yandex.ru

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

Abstract. *Background.* The search for effective and safe methods for correcting adaptation disorders that develop in people working in a cold Arctic climate with associated stress factors seems to be actual. For this purpose, an experimental model has been developed to study the influence of a complex of factors of the Arctic region on adaptation processes, as well as to substantiate methods for their pharmacological correction. *Materials and methods.* The cold-stress model represents a long-term exposure of rats (160 outbred males) to a low positive air temperature of 5 °C and relative humidity of 75–80% in the climatic chamber (Feutron, Germany). An additional stress factor was created using a specific light regimen (24-hour light), sound neuroticism (continuous loud rock music), and a limited diet (15 kcal/day). We studied the dynamics of rectal temperature, physical performance indicators in the swimming test, behavioral reactions in the Open Field test, the number of leukocytes, neutrophils and lymphocytes, serum levels of cortisol and insulin, heat shock proteins HSP-70 and hypoxia-inducible factor HIF-1 α . *Results.* It was shown that on the 14th day of modeling cold-stress factors, rats develop a state of disadaptation, characterized by the development of hypothermia (up to 33 °C), inhibition of behavioral reactions, decreased physical performance, signs of immunodeficiency, depletion of the cortisol response. To correct these disorders, rats were administered: placebo, Metaprot at doses of 1, 10, 25, 50, 100 μ g/kg, Phenotropil at doses of 50, 100 and 200 mg/kg, Caffeine-sodium benzoate at doses of 1, 10, 25, 50 and 100 mg/kg, Metaprot 10 mg/kg + Phenotropil 100 mg/kg, and Metaprot 50 mg/kg + Phenotropil 100 mg/kg. *Conclusion:* The proposed cold-stress model can be used to investigate methods for the pharmacological correction of disorders that develop under the influence of cold climatic zone factors. Metaprot 10 mg/kg + Phenotropil 100 mg/kg and Metaprot 50 mg/kg + Phenotropil 100 mg/kg demonstrated the most effective action in rats, which could make these preparations possible to treat climate- and stress-associated adaptation disorders in human.

Key words: experimental model; rats; hypothermia; Phenotropil; Metaprot; physical performance; low temperature; open field test.

ВВЕДЕНИЕ

Российской Федерации принадлежит более 30% территории Арктики. Богатые природные запасы минеральных ресурсов и углеводородов, выгодное географическое положение и наличие Северного морского пути делает Арктический регион привлекательным для экономики [1]. Активное экономическое развитие Арктики ведет к необходимости привлечения в регион персонала различных сфер деятельности: моряков, геологов, нефтяников, исследователей, спасателей, военнослужащих и т.д. Однако в силу сурового климата региона деятельность этих специалистов связана с определенными трудностями [2, 3].

Спектр климатических и географических особенностей, определяющих специфику работы персонала в зоне высоких арктических широт, включает недостаточную солнечную радиацию, воздействие низких температур, необычный фотопериодизм (недостаток или избыток света), усиленный ветровой режим, повышенную влажность воздуха в теплый и переходный периоды года, неустойчивую и повышенную геомагнитную напряженность, повышенную радиацию и электромагнитный фон, не всегда доброкачественную питьевую воду, вредные или опасные условия труда на ряде производств, напряженные графики работы (сменный, вахтовый труд и т.д.), недостаточно развитую инфраструктуру в местах проживания, невысокий уровень медицинского обслуживания или его недоступность, ограниченность перемещения и общения людей, монотонность обстановки, широкое распространение вредных привычек и др.

В настоящее время появляется все больше сведений, что воздействие факторов Арктического региона оказывает комплексное влияние на организм персонала, вызывая развитие адаптационных процессов со стороны сердечно-сосудистой, нервной, иммунной системы, системы обмена веществ и гормонального профиля [4, 5]. Показано, что у большинства военнослужащих в раннем периоде службы в условиях арктических широт развивается снижение физической работоспособности и появляются признаки психоэмоционального стресса [6]. Кроме того, проживание в холодном климате сопряжено с активизацией развития перекисного окисления липидов, иммунодефицита, а также с изменениями экспрессии белков теплового шока (HSP) — высококонсервативных полипептидов, которые играют важнейшую роль в процессе адаптации организма к неблагоприятным воздействиям, повышая устойчивость клеток [7]. Развивающееся в результате воздействия комплексного арктического фактора несоответствие потребности организма в кислороде и его доставки приводит к реализации важного стабилизационного механизма — экспрессии транскрипционного гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1 α [8]. Реализация описанных механизмов приводит к тому, что примерно у 25% военнослужащих в связи с ограниченным адаптационным потенциалом организма по прошествии 3–6 месяцев службы в условиях арктических широт развиваются разнообразные проявления дезадаптационных расстройств в виде нестабильности артериального давления, психоневрологических проявлений, транзиторного снижения уровня иммунорезистентности, гормонального дисбаланса и т.д. [9, 14]. Это обстоятельство стало основой

для увеличения числа исследований по изучению подходов к медикаментозной коррекции, направленной на увеличение адаптационного потенциала персонала Арктического региона и профилактики дезадаптационных расстройств.

В практике биомедицинских исследований известно несколько методов формирования общей гипотермии у лабораторных животных. К ним относятся контактные методы (обкладывание тела фиксированных животных льдом), методы воздушной гипотермии (пребывание животных в климатической камере), водного охлаждения (пребывание фиксированного животного в воде с приподнятой головой, иммерсионная гипотермия свободно плавающего животного), комбинированного воздушно-водного охлаждения (животное в климатической камере стоит в ванночке с холодной водой) [17]. В многочисленных исследованиях показана высокая вариабельность теплового состояния животных в одинаковых условиях охлаждения, а также температур холодовой остановки дыхания и сердечной деятельности [18]. О состоянии организма при этом судят по динамике температуры ядра на основании показателей ректальной температуры. Несмотря на отсутствие единой классификации степени гипотермии в большинстве случаев под умеренной гипотермией понимали снижение ректальной температуры до 32–35 °С, средней гипотермией — снижение до 24–32 °С, а под глубокой гипотермией — снижение ректальной температуры менее 24 °С [19].

По данным ряда исследований, использование иммерсионных методов гипотермии путем помещения животных в емкости с водой при температуре воды 5 °С и температуре воздуха 7 °С приводило к достижению средней гипотермии с температурой ядра 27–30 °С в течение 30 ± 5 минут [20]. Очевидно, что применение контактной и иммерсионной гипотермии не соответствует целям эксперимента, поскольку не позволяет моделировать длительное воздействие на организм комплекса холодовых и стрессорных факторов, характерных для арктического региона, с развитием состояния декомпенсации.

В условиях воздушной гипотермии у теплокровных животных включается универсальная защитная реакция в виде контракционного термогенеза, связанного с катехоламиновой мышечной дрожью, активацией липолиза в бурой жировой клетчатке и экспрессией генов разобщающих белков, снижающих КПД митохондриального окисления и утечки энергии в нефосфорилирующих реакциях. По данным многочисленных экспериментальных исследований в условиях воздушной гипотермии с использованием климатической камеры, было показано, что нахождение животных при температуре воздуха — 25 °С приводило к состоянию средней гипотермии с достижением ректальной температуры 30 °С в течение 6 ± 3 часов [21]. Не вызывает сомнений, что столь быстрое достижение гипотермии также не соответствует целям текущего экспериментального исследования, поскольку не позволяет реализовать многочисленные изменения со стороны органов и систем организма в условиях длительного воздействия арктического фактора.

Большое количество биомедицинских и доклинических исследований было посвящено оценке фактора гипотермии и разработке препаратов фригопротективного действия. В то же время воздействие комплекса климатических и стрессорных факторов, характерных для арктического региона, было изучено недостаточно. Не был сформирован корректно апробированный блок методик, позволяющий на интегральном уровне оценивать переносимость животными экстремального воздействия комплекса факторов, характерных для Арктики.

По этой причине наиболее предпочтительным методом моделирования гипотермии представляется продолжительное нахождение животных в климатической камере при температуре воздуха 5 ± 1 °С в условиях высокой влажности воздуха на уровне 75–80% [10]. Поддержание высокой влажности воздуха в наибольшей степени соответствует климатическим условиям Арктического региона, а также обеспечивает дополнительные теплотери организма.

Целью настоящего исследования явилась разработка экспериментальной модели для исследования неблагоприятных последствий влияния комплекса факторов Арктического региона на функциональное состояние организма, а также обоснование методов фармакологической коррекции нарушений адаптации, развивающихся при воздействии моделируемых факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» и прошедших 14-дневный карантин. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали требованиям приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». На первом этапе эксперимента, посвященном отработке холодо-стрессорной модели арктического фактора, использовали две группы животных: основная (n = 160) и контрольная (n = 18). У животных основной группы с целью моделирования воздействия холодового фактора вызывали состояние «влажного ознобления». Для этого крыс помещали в климатическую камеру Feutron, в которой поддерживали температуру воздуха 5 ± 1 °С и его относительную влажность 75–80%. Для моделирования стрессового воздействия использовали специфический световой режим (круглосуточный свет, с учетом преимущественно ночного характера жизнедеятельности крыс), звуковую невротизацию (непрерывная громкая рок-музыка), а также ограниченный режим питания (корм ПК-120 [ООО «Лабораторкорм», г. Москва] в количестве 3 г/100 г веса животных, что приблизительно соответствует энергетической ценности 15 ккал/животное в сутки) при неограниченном доступе к питьевой воде. Длительность воздействия неблагоприятных факторов контролировали достижением состояния дезадаптации, под которым понимали значительное снижение температуры ядра тела, развитие признаков иммунодефицита (в виде лейкопении, лимфопении

и нейтропении), выраженный дисбаланс отдельных гормонов (кортизола и инсулина), снижение эффективности стресс-лимитирующих систем организма (нарушением способности к синтезу HSP-70), а также значительное снижение двигательной активности и физической работоспособности лабораторных животных.

Животных группы контроля содержали по 6 особей в вентилируемых клетках при температуре воздуха 20–22 °С, относительной влажности 40–60%, световом режиме 12:12 часов с включением света в 8 ч 00 мин. Использовали полнорационный корм ПК-120 (ООО «Лабораторкорм», г. Москва) в количестве 6 г/100 г веса животных, что приблизительно соответствует энергетической ценности 30 ккал/животное в сутки при неограниченном доступе к питьевой воде.

Оценку теплового состояния животных производили ректальным термометром ТПЭМ-1 с фиксацией показаний ежедневно в течение первых суток наблюдения, затем каждые 24 ч в течение остального периода наблюдения.

Ежедневно крыс извлекали из климатической камеры для проведения исследования спонтанной поведенческой активности в тесте «Открытое поле» (НПК «Открытая наука», г. Москва). Для этого каждое животное по одной особи помещали в центр квадратной камеры с длиной стороны 100 см, с высотой бортов 30 см. Дно камеры разделено на 25 квадратов с длиной стороны 20 см. На дне камеры в местах общих углов квадратов симметрично располагались 16 отверстий диаметром 3 см (норки). Затем включали секундомер и регистрировали количество пересечений секторов, количество стоек, заглядываний в норки, дефекаций, уринаций и актов груминга в течение 3 мин. Оценивали поисково-исследовательскую активность (ПИА), общую двигательную активность (ОДА), эмоциональную лабильность (ЭЛ) и агрессивность [10].

Для оценки физической работоспособности использовали тест предельного плавания животных с утяжелением (масса груза составляла 8% от массы тела) в воде термокомфортной температуры (22–24 °С) [11]. После прохождения животными карантина проводили обучение их плаванию (5 ежедневных сеансов плавания с максимальной продолжительностью), после чего подсчитывали среднegrupповое значение времени предельного плавания. Если после обучения животного время его плавания отличалось от среднegrupпового значения более чем на 30%, то животное исключали из дальнейшего исследования. Критерием прекращения теста являлось первое погружение животного на дно бассейна продолжительностью более 5 секунд [16, 21].

Для выявления признаков иммунодефицита крысам выполняли общий анализ крови с подсчетом абсолютных значений лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов при помощи автоматического гематологического анализатора Sysmex KX 21n (Sysmex Europe GmbH, Германия). Определяли содержание кортизола (как маркера стресса и активатора катаболизма) и инсулина (анаболического регулятора) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи диагностических наборов «Кортизол-ИФА-БЕСТ» и «Инсулин-

ИФА-БЕСТ» («Вектор БЕСТ», Россия). Для оценки экспрессии белков теплового шока в качестве маркера стрессового воздействия определяли сывороточную концентрацию семейства белков HSP с молекулярной массой 70 кДа (HSP — 70) при помощи лабораторного набора Hsp70 High Sensitivity ELISA Kit (Enzo Life Sciences, Inc., Швейцария). Для определения экспрессии транскрипционного гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1 α крыс в качестве маркера гипоксии использовали лабораторный набор Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (Cloud-Clone Corporation, США). Все лабораторные показатели оценивали на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12 и 14-й дни эксперимента.

На втором этапе эксперимента, посвященном оценке эффективности медикаментозной коррекции нарушений функционального состояния в условиях воздействия холодо-стрессорной модели, животных после достижения состояния дезадаптации распределили случайным образом по 16 группам (по 10 особей в каждой группе), соответствовавшим следующим вариантам фармакокоррекции: плацебо, метапрот в дозах 1, 10, 25, 50, 100 мкг/кг, фенотропил в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, кофеин-бензоат натрия в дозах 1, 10, 25, 50 и 100 мг/кг, метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг, а также метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг (рис. 1).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась методами описательной статистики, дисперсионного факторного и кластерного анализов с помощью пакета прикладных программ Statistica v.10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях воздействия холодо-стрессорной модели анализировали данные, отражающие динамику ректальной температуры животных. В результате проведенного кластерного анализа удалось выявить небольшую группу животных (14%) с резистентным характером ответной реакции со стороны ректальной температуры на комплексное воздействие. Характерной особенностью животных данной группы являлось отсутствие снижения ректальной температуры менее 37 °С по прошествии первых 3 ч воздействия (рис. 2).

При анализе представленных на графике кривых показано, что в течение первого часа у животных обеих групп наблюдался незначительный подъем температуры, что может объясняться мобилизацией стрессовых механизмов

Дни эксперимента	0	1	2	3–13	14	15	16–18	19
Воздействие холода и стресса								
Медикаментозная коррекция								
Оценка эффекта медикаментозной коррекции								

Рис. 1. Общая схема проведения эксперимента

активной теплопродукции. Вместе с тем, начиная со второго часа наблюдения, развивалось прогрессирующее снижение температуры, более выраженное в группе животных со стандартной резистентностью к холоду. Характерной особенностью являлось достижение умеренной гипотермии (температура ядра 35 °С) у животных со стандартной резистентностью уже через 7 ч наблюдения, а у резистентных животных — только лишь к 24 ч наблюдения. В связи с высокой переносимостью моделируемого стрессового воздействия животные резистентной группы были исключены из дальнейшего эксперимента.

При анализе динамики достигнутого уровня ректальной температуры на протяжении дальнейшего времени проведения эксперимента было показано, что сохранение умеренной гипотермии наблюдалось в течение первых 10 суток наблюдения (рис. 3).

Отмечено, что в начальном периоде (фаза адаптации) происходит незначительное повышение минимального уровня ректальной температуры, что свидетельствует о выраженной мобилизации механизма терморегуляции. В течение

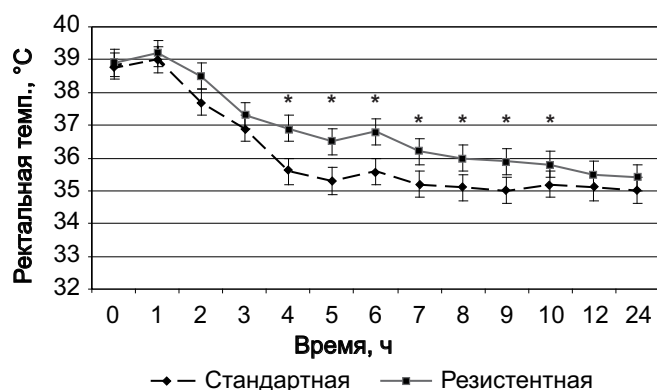


Рис. 2. Типичные примеры динамики ректальной температуры у крыс стандартной и резистентной группы в течение первых суток наблюдения.

* — значимое отличие между стандартной и резистентной группами ($p < 0,05$)

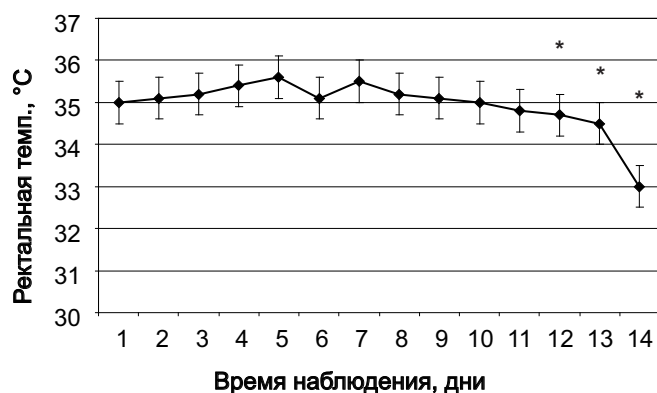


Рис. 3. Динамика минимальных значений ректальной температуры у крыс в течение всего периода эксперимента.

* — значимое отличие по сравнению с показателями первого дня ($p < 0,05$)

первых 10 суток наблюдалось условное плато с сохранением ректальной температуры в пределах 35 °С (умеренная гипотермия), в период с 11-х до 13-х суток отмечалось истощение терморегуляторного резерва, а с 14-х суток — резкое снижение ректальной температуры до 33 °С, что свидетельствовало о выраженной гипотермии и было расценено как проявление срыва адаптационных реакций организма.

Для косвенной оценки иммунного статуса у лабораторных животных определяли абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. Динамика данных показателей представлена на рисунке 4.

В течение первых трех суток наблюдения у экспериментальных животных отмечалось нарастание абсолютного содержания лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в пределах нормативного диапазона (не более $23 \times 10^9/\text{л}$, не более $9,2 \times 10^9/\text{л}$, не более $15,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), что может отражать развитие стрессовой реакции организма в виде мобилизации тканевого пула иммунных клеток в кровеносное русло в ответ на выработку организмом кортикостероидов [12]. Начиная с 5-го дня наблюдалось заметное снижение содержания лейкоцитов, в первую очередь за счет лимфоцитов, что может свидетельствовать о наибольшей чувствительности этих клеток к воздействию холодо-стрессорной модели. На 7-й день у животных развилось состояние умеренной лейкопении (ниже нижней границы нормы — $8 \times 10^9/\text{л}$), а на 12-й день — состояние тяжелой лейкопении со значительным снижением количества всех разновидностей лейкоцитов (до $3,2 \times 10^9/\text{л}$ для лейкоцитов, до $1,1 \times 10^9/\text{л}$ для нейтрофилов и до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ для лимфоцитов). Данные показатели свидетельствуют о развитии тяжелого иммунодефицита на 12-й день наблюдения, что может отражать достижение состояния дезадаптации лабораторных животных в результате воздействия холодо-стрессорной модели. Возможные механизмы иммунодефицита могут быть представлены стресс-индуцированным апоптозом иммунных клеток, а также их активной миграцией в ткани под влиянием кортикостероидов.

Для изучения особенностей гормонального спектра животных оценивали динамику уровней кортизола (как маркер стресса и один из ключевых факторов гипоталамо-гипофизарно-

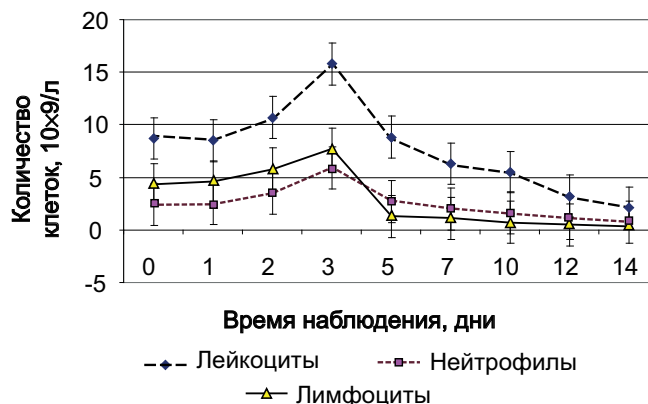


Рис. 4. Динамика гематологических показателей у крыс в течение эксперимента ($10^9/\text{л}$)

надпочечниковой системы) (рис. 5) и инсулина в сыворотке крови (как маркер анаболизма) (рис. 6), а также кортизол-инсулиновое соотношение в качестве маркера баланса катаболических и анаболических процессов (рис. 7).

При анализе динамики содержания кортизола отмечен максимальный прирост данного показателя на 7-й день наблюдения (значимое увеличение более чем в 10 раз), что свидетельствует о выраженном напряжении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Вместе с тем уже с 10-го дня наблюдалось прогрессивное снижение содержания данного гормона стресса с достижением к 14-му дню наблюдения значений ниже фоновых. Такая динамика может свидетельствовать о декомпенсации адаптационных процессов организма животных к 14-му дню эксперимента. По результатам анализа динамики содержания инсулина в сыворотке крови лабораторных животных отмечено значительное (примерно 3-кратное) снижение данного показателя уже на 5-й день наблюдения с сохранением гипoinsулинемии до конца эксперимента, что соответствует литературным данным [13]. Оценили также соотношение уровней кортизола и инсулина в крови (кортизол-инсулиновый коэффициент) в качестве маркера преобладания катаболических процессов (рис. 7).

Показано, что резкое нарастание катаболических процессов наблюдается уже на 5-х сутках наблюдения, достигая максимального значения к 10-му дню и сохраняясь в диапазоне 3–4-кратного повышения относительно показателей исходного уровня до конца эксперимента.

В качестве раннего маркера адаптационной стабилизации клеточных структур организма было изучено содержание белков теплового шока (HSP-70) в сыворотке крови (рис. 8).

При анализе содержания HSP-70 было отмечено его увеличение уже с 1-го дня эксперимента с достижением уровня плато на 3-й день воздействия (60-кратный прирост), что может отражать раннее перекрестное повышение устойчивости клеток к комплексному неблагоприятному воздействию (так называемая кросс-толерантность). Начиная с 12-го дня отмечено умеренное снижение данного показателя, что может

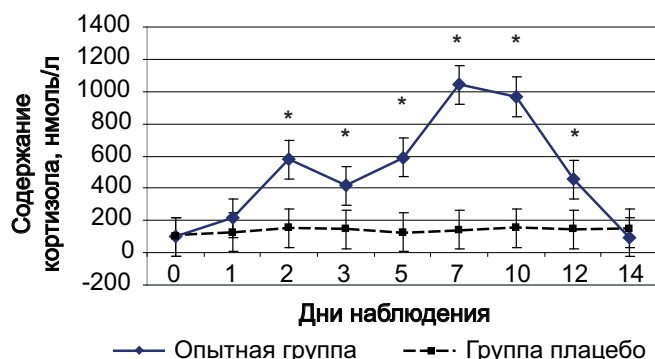


Рис. 5. Динамика содержания кортизола в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.

* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ($p < 0,05$)

косвенно свидетельствовать об истощении стресс-лимитирующих систем организма и развитии дезадаптации.

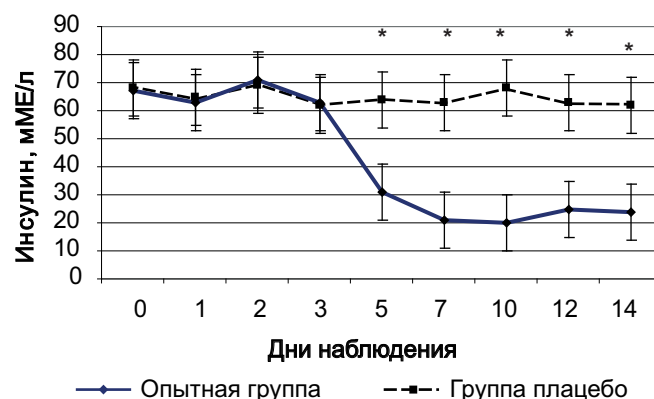


Рис. 6. Динамика содержания инсулина в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.

* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ($p < 0,05$)

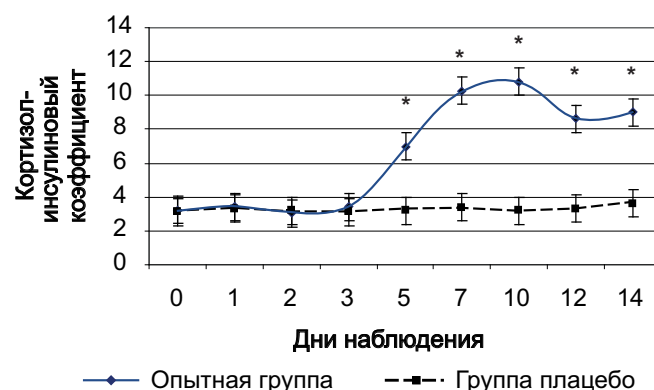


Рис. 7. Динамика кортизол-инсулинового коэффициента в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.

* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ($p < 0,05$)

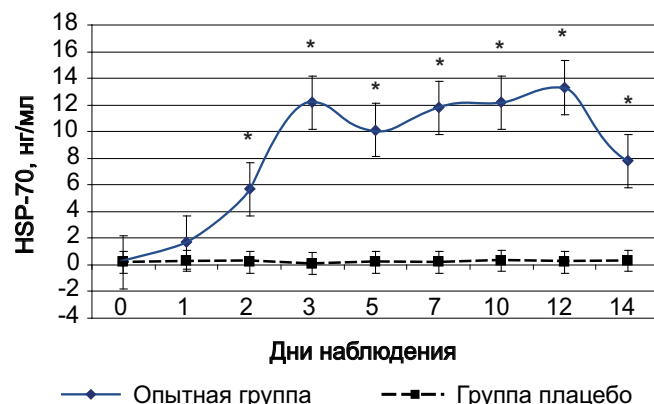


Рис. 8. Динамика показателя HSP-70 в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.

* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ($p < 0,05$)

Несмотря на отсутствие экзогенного гипоксического фактора в структуре комплекса неблагоприятных факторов Арктического региона, известно, что в ответ на холодовое воздействие происходит снижение глубины и частоты дыхания, объема вентиляции легких (для обеспечения экономии теплотер с дыханием), а также нарушение микроциркуляции в конечностях в связи с централизацией кровообращения в жизненно важных органах. Таким образом, природа гипоксии в Арктике имеет эндогенный характер. По этой причине мы изучили динамику показателя HIF-1 α в качестве важного фактора транскрипции, отражающего развитие гипоксии (рис. 9).

В процессе эксперимента отмечена статистически незначимая тенденция к увеличению содержания HIF-1 α в течение всего периода, что может свидетельствовать о наличии возможного вклада гипоксии в общую структуру неблагоприятных эффектов моделируемого холодо-стрессового фактора [16].

Для изучения динамики поведенческих характеристик крыс их извлекали на короткое время (5 мин) из климатической камеры для выполнения теста «Открытое поле». Показано, что при достижении умеренной гипотермии (температуры ядра 35 °C), т.е. уже с первых суток эксперимента, происходит значительное угнетение общей двигательной активности, поисково-исследовательской активности, отмечается агрессивность и эмоциональная лабильность животных (табл. 1).

При анализе общей двигательной активности (ОДА) было показано, что значимое снижение данного показателя наблюдается начиная с 7-го дня эксперимента, а резкое снижение активности (максимум в 6 раз) с развитием заторможенности было зарегистрировано на 12-й день эксперимента, что может быть расценено в качестве проявления угнетения функции ЦНС и декомпенсации процессов адаптации к условиям содержания. Сходная картина наблюдалась и со стороны поисково-исследовательской активности (ПИА). Значимое снижение данного показателя отмечено уже на 5-й день наблюдения, а к 14-му дню ПИА оказалась снижена до нуля. Что касается динамики

показателей агрессивности и эмоциональной лабильности (ЭЛ), то она имела двухфазный характер: максимальные показатели (с примерно 4-кратным повышением по сравнению с исходным уровнем) были достигнуты на 10-й день эксперимента, после чего наблюдалось снижение результатов ниже исходных значений. Это может свидетельствовать об истощении функциональных способностей ЦНС к 12-му дню эксперимента.

По результатам серии предварительных экспериментов было показано, что в результате значительного снижения общей двигательной активности животных в результате воздействия моделируемого холодо-стрессового фактора использование тредбана для оценки физической работоспособности на протяжении всего эксперимента не представлялось возможным (животные оказались неспособными к бегу). По этой причине для оценки физической работоспособности мы использовали тест предельного времени плавания с утяжелением (масса груза составила 8% от массы тела) в десатуразированной воде термокомфортной температуры (22–24 °C) (табл. 2).

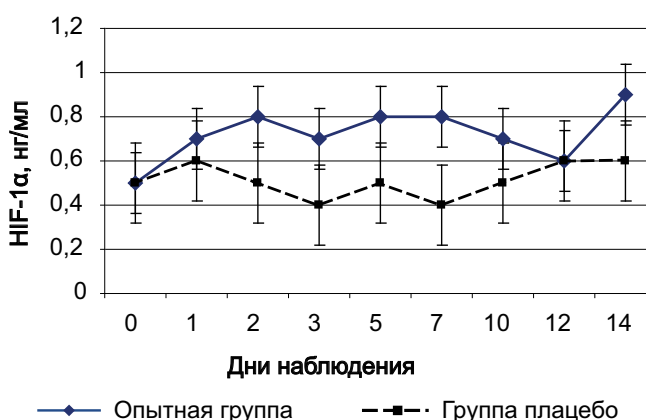


Рис. 9. Динамика содержания HIF-1 α в сыворотке у крыс опытной группы и группы контроля.
* — значимое различие с показателями у животных группы контроля ($p < 0,05$)

Таблица 1

Влияние факторов холодо-стрессорной модели на показатели спонтанного поведения крыс в тесте «Открытое поле» (M \pm m, N = 15)

Время наблюдения, дни	Общая двигательная активность, с	Поисково-исследовательская активность, с	Агрессивность, баллы	Эмоциональная лабильность, баллы
0	115,3 \pm 5,7	17,1 \pm 2,2	0,7 \pm 0,1	2,1 \pm 0,3
1	105,7 \pm 4,4	13,8 \pm 2,5	0,6 \pm 0,3	2,0 \pm 0,1
2	107,4 \pm 4,2	12,5 \pm 2,7	1,0 \pm 0,2	2,3 \pm 0,3
3	101,1 \pm 3,8	14,1 \pm 2,1	1,1 \pm 0,3	1,9 \pm 0,3
5	99,2 \pm 4,3	6,2 \pm 1,3*	2,2 \pm 0,3*	2,0 \pm 0,2
7	88,0 \pm 3,1*	3,3 \pm 1,1*	2,1 \pm 0,2*	2,7 \pm 0,5*
10	74,3 \pm 4,3*	3,5 \pm 0,9*	3,5 \pm 0,4*	3,7 \pm 0,3*
12	19,5 \pm 3,0*	1,5 \pm 0,2*	1,3 \pm 0,8	0,9 \pm 0,3
14	12,1 \pm 2,2*	0	0,8 \pm 0,2	0,9 \pm 0,1

* — $p < 0,05$ по сравнению с временной точкой 0-го дня по данным дисперсионного анализа.

Таблица 2

Влияние факторов холодо-стрессорной модели на физическую работоспособность крыс

Время наблюдения, дни	Время предельного плавания в опытной группе, мин	Время предельного плавания в группе контроля, мин
0	9,5 ± 0,8	9,5 ± 0,6
1	10,5 ± 1,1	9,7 ± 1,0
2	9,5 ± 1,3	9,6 ± 1,2
3	9,4 ± 0,9	9,2 ± 0,7
5	8,4 ± 1,2	8,9 ± 1,1
7	5,2 ± 0,6*	9,3 ± 0,5#
10	3,2 ± 0,3*	9,1 ± 0,5#
12	3,1 ± 0,5*	8,8 ± 0,4#
14	1,3 ± 0,1*	9,9 ± 0,1#

* — $p < 0,05$ по сравнению с временной точкой 0-го дня по данным дисперсионного анализа.

— $p < 0,05$ при сравнении значений у животных опытной группы и группы контроля.

При анализе полученных данных обращает внимание, что значимое снижение времени предельного плавания было впервые отмечено на 7-й день наблюдения, после чего имело место прогрессирующее угнетение данного показателя с максимальной степенью выраженности на 14-й день наблюдения (до 7 раз). Это может свидетельствовать о декомпенсации адаптационных процессов лабораторных животных к условиям эксперимента.

Таким образом, при анализе всех полученных данных удалось показать, что комплексное воздействие моделируемых холодо-стрессовых факторов (температура воздуха 5 °С, влажность 80%, специфический световой режим в виде круглосуточного света, звуковая невротизация, а также ограниченное питание при свободном доступе к питьевой воде) позволяет достичь состояния декомпенсации адаптационных резервов организма крыс к 12–14-му дню наблюдения. Это проявляется резким снижением температуры ядра тела до значений выраженной гипотермии, развитием лейкопении, лимфопении и нейтропении, выраженным напряжением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарастанием катаболических процессов по результатам оценки содержания кортизола и инсулина, снижением эффективности стресс-лимитирующих систем организма (нарушением экспрессии HSP-70), а также резким снижением ОДА, ПИА по данным тестов «Открытое поле» и физической работоспособности. Полученные результаты позволяют полагать, что предложенная холодо-стрессорная модель для изучения влияния факторов региона на организм является валидной и может быть использована для разработки и доклинической оценки методов фармакологической коррекции дезадаптивных расстройств в условиях Арктического региона.

Для изучения подходов к фармакологической коррекции нарушений адаптации, вызванных действием холодо-стрессорной модели, были выбраны препараты, обладающие актопротекторной и ноотропной активностью и доступные для перорального применения: этилтиобензимидазол (бемитил, метапрот), фонтурацетам (фенотропил, ОАО «Валента Фармацевтика», Россия), а также кофеин-бензоат натрия (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия). При выборе диапазона изучаемых доз лекарственных препаратов использовался межвидовой коэффициент пересчета, а также изученные ранее дозы в экспериментах фригопротективной активности данных препаратов [10, 12]. На первом этапе разработки фармакологических подходов каждый из препаратов применялся по отдельности. Под первым днем эксперимента медикаментозной коррекции принимали 14-й день предыдущего эксперимента, когда было констатировано достижение состояния дезадаптации лабораторных животных. Препараты применяли внутривенно в 1 мл физиологического раствора два раза в день, ежедневно на протяжении 5 дней. Эффект от проводимой медикаментозной коррекции оценивали на 6-й день от начала коррекции и сравнивали с эффектом плацебо (1 мл физиологического раствора). При этом животные продолжали находиться в условиях воздействия моделируемого холодо-стрессового фактора.

Результаты применения исследуемых препаратов в различных дозах в качестве монотерапии на физическую работоспособность крыс представлены в таблице 3.

При анализе полученных значений было показано, что наиболее выраженный эффект монотерапии в отношении физической работоспособности животных наблюдался в результате применения 50 мг/кг метапрота. Данный препарат характеризовался присутствием двух пиков эффекта в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг (рис. 10), что может объясняться наличием различных механизмов влияния на физическую работоспособность. При использовании доз более 50 мг/кг эффект препарата значительно снижался, что не позволяет рекомендовать использование высоких доз метапрота на практике.

При анализе влияния кофеина было показано, что единственной дозой с умеренным положительным эффектом в отношении физической работоспособности оказалась наименьшая изученная доза — 1 мг/кг. Вероятно, это связано со стимулирующим эффектом кофеина на ЦНС животных. В более высоких дозах препарат показал отрицательный эффект в виде значительного снижения физической работоспособности (до 38,4% в дозе 100 мг/кг), что может объясняться снижением переносимости моделируемого холодо-стрессового фактора в результате увеличения теплоотдачи организма за счет тремора [7, 8, 10].

При анализе влияния монотерапии фенотропилом было показано, что препарат обладал умеренным позитивным эффектом во всех изученных дозах, однако его наиболее существенное влияние на физическую работоспособность наблюдалось в средней дозе 100 мг/кг, что может объясняться

Таблица 3

Влияние монотерапии метапротом, кофеином и фенотропилом на время предельного плавания крыс, мин ($M \pm m$)

Препарат	Доза, мг/кг	M	m	Средний прирост (мин)	Эффект (% к плацебо)	Значение p
Плацебо		1,3	0,1	0	0	–
Метапрот	1	1,9	0,5	0,6	+46	0,15
Метапрот	10	3,15*	0,3	1,85	+142	0,04
Метапрот	25	1,4	0,2	0,1	+3,2	0,21
Метапрот	50	6,25*	0,9	4,95	+380	0,03
Метапрот	100	2,4*	0,2	1,1	+85	0,04
Кофеин	1	1,7*	0,05	0,4	+30	0,049
Кофеин	10	1,2	0,05	–0,1	–7,7	0,19
Кофеин	25	1,1	0,04	–0,2	–15,4	0,22
Кофеин	50	0,9	0,05	–0,4	–30,7	0,04
Кофеин	100	0,8	0,05	–0,5	–38,4	0,03
Фенотропил	50	1,9*	0,1	0,6	+46,1	0,03
Фенотропил	100	2,5*	0,2	1,2	+92,3	0,04
Фенотропил	200	2,2*	0,2	0,9	+69,2	0,03

* — имеется значимое отличие позитивного эффекта по сравнению с плацебо по данным дисперсионного анализа ($p < 0,05$).

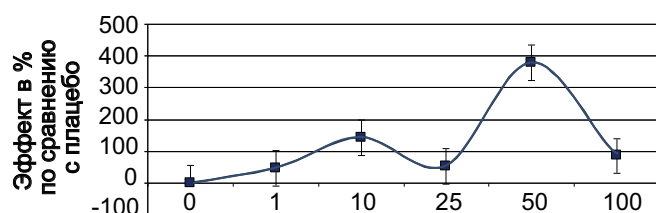


Рис. 10. Кривая «доза-эффект» для метапрота по его влиянию на физическую работоспособность

значительным стимулирующим влиянием на ЦНС, а также возможным термогенным действием препарата.

На следующем этапе оценивали влияние монотерапии каждым из препаратов на показатели животных в тесте «Открытое поле» (табл. 4). При этом препарат исследовали в тех дозах, которые показали наибольшую эффективность в тесте физической работоспособности.

При анализе полученных данных было отмечено, что кофеин не оказывал значимого позитивного влияния на ОДА и ПИА, однако существенно и значимо повышал агрессивность и ЭЛ крыс (в 2,6 раза и 4,1 раза соответственно). С учетом отсутствия значимого положительного влияния кофеина на физическую работоспособность, а также в связи с существенным увеличением агрессивности и ЭЛ кофеин был исключен из дальнейших экспериментов с использованием комбинированных рецептур лекарственных средств. Наиболее выраженное позитивное влияние на ОДА и ПИА (повышение в 7 раз и более) было отмечено для монотерапии фенотропилом в дозе 100 мг/кг, что является ожидаемым с учетом мощного ноотропного и психоактивирующего эффекта данного препарата [15, 16]. Важно, что фенотропил в избранной дозе

Таблица 4

Влияние монотерапии изучаемыми препаратами на характеристики крыс в тесте «Открытое поле»

Препарат и доза	ОДА, с	ПИА, с	Агрессивность, баллы	ЭЛ, баллы
Плацебо	12,1±2,2	0	0,8±0,2	0,9±0,1
Метапрот, 10 мг/кг	25,0±4,9*	3,4±0,8*	0,7±0,3	0,8±0,2
Метапрот, 50 мг/кг	27,6±3,7*	1,5±0,6	0,9±0,1	0,7±0,3
Кофеин, 1 мг/кг	11,9±0,7	1,7±0,1	2,1±0,4*	3,7±0,2*
Фенотропил, 100 мг/кг	85,3±3,4*	13,7±1,8*	1,2±0,3	1,1±0,1

* — $p < 0,05$ по сравнению со значениями, полученными у крыс группы плацебо при использовании дисперсионного анализа.

не повышал агрессивность и эмоциональную лабильность животных, что увеличивает перспективы его применения в клинической практике. Метапрот в обеих изученных дозах обладал умеренным позитивным влиянием на ОДА и ПИА без существенного увеличения агрессивности и ЭЛ, что также позволяет включить данный препарат в состав возможных комбинированных рецептур для медикаментозной коррекции переносимости воздействия арктического климата.

Поскольку при анализе монокомпонентных вариантов терапии наиболее эффективными были метапрот в дозах 10 мг/кг

и 50 мг/кг, а также фенотропил 100 мг/кг, то именно эти препараты легли в основу разрабатываемых двухкомпонентных (бинарных) комплексов. Всего было изучено два варианта комплекса: метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг (M10 + Ф100), а также метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг (M50 + Ф100). Результаты влияния этих комплексов на физическую работоспособность представлены в таблице 5. Оценка достоверности отличий результатов у животных опытных групп и группы плацебо выполнена методом однофакторного дисперсионного анализа.

Показано, что оба бинарных комплекса обладали существенно более выраженным позитивным влиянием на физическую работоспособность, чем каждый из препаратов в отдельности. Такой результат может объясняться синергетическим эффектом двух препаратов с различным механизмом действия (ноотроп и актопротектор). Наиболее заметный эффект, который превышал в 7,6 раз эффект от плацебо, наблюдался при назначении комплекса M50 + Ф100. Результаты влияния данных комплексов на показатели в тесте «Открытое поле» представлены в таблице 6.

Заметный позитивный эффект изучаемых комплексов был отмечен и в отношении показателей ОДА и ПИА в тесте «Открытое поле»: данные показатели увеличились в 7,8 и 8,2 раза соответственно, приблизившись к значениям первых дней воздействия моделируемого арктического фактора в эксперименте отработки методики. Важным аспектом явилось отсутствие нарастания агрессивности и ЭЛ: данные параметры не имели статистически значимых различий по сравнению с аналогичными показателями у крыс группы плацебо.

На заключительном этапе эксперимента для уточнения механизма протективного действия предложенного бинарного комплекса лекарственных препаратов была изучена динамика показателей, косвенно характеризующих иммунный статус при воздействии факторов холодо-стрессорной модели, а также маркеров стресс-лимитирующих систем организма и гипоксии (табл. 7) после проведенной коррекции по схеме M50 + Ф100 в качестве наиболее активной изученной схемы.

Показано, что в результате 5-дневной медикаментозной коррекции по схеме M50 + Ф100 происходит значительное увеличение всех изученных клеточных элементов, однако наиболее выраженный прирост (более чем в 14 раз) был отмечен для лимфоцитов.

При изучении динамики маркера стресс-лимитирующих систем организма HSP-70 показано, что коррекция дезадапционного синдрома по схеме M50 + Ф100 сопровождалась значимым (почти 2-кратным) приростом данного показателя. Это может объясняться активизацией экспрессии генов, кодирующих синтез факторов кросс-толерантности к неблагоприятным воздействиям, а также неспецифической стабилизацией структур ДНК и матричных РНК. Кроме того, отмеченное нами после коррекции значимое (почти 4-кратное) снижение индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α позволяет судить о заметном антигипоксическом эффекте предложенного нами бинарного фармацевтического комплекса. Таким обра-

Таблица 5

Влияние бинарных комплексов лекарственных препаратов на время предельного плавания крыс, мин

Препарат и доза	М	м	Средний прирост (мин)	Эффект (% к плацебо)	Значение р
Плацебо	1,3	0,1	0	0	–
M10 + Ф100	8,17*	1,5	6,87	528	0,03
M50 + Ф100	9,87*	1,4	8,57	659	0,04

* — имеется значимое отличие позитивного эффекта по сравнению с плацебо ($p < 0,05$).

Таблица 6

Влияние бинарных комплексов лекарственных препаратов на характеристики поведения крыс в тесте «Открытое поле»

Препарат и доза	ОДА, с	ПИА, с	Агрессивность, баллы	ЭЛ, баллы
Плацебо	12,1 ± 2,2	0	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1
M10 + Ф100	94,3 ± 7,5*	15,4 ± 0,7*	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,4
M50 + Ф100	100,3 ± 8,7*	14,5 ± 0,8*	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,3

* — $p < 0,05$ по сравнению с эффектом плацебо.

Таблица 7

Динамика клеточных показателей иммунного статуса, маркеров стресс-лимитирующих систем и гипоксии у крыс в результате коррекции

Показатели	Дезадаптация + плацебо	Дезадаптация + M50 + Ф100	Контроль (дезадаптация отсутствует)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	2,2 ± 0,5	8,8 ± 1,4*	8,7 ± 1,3 [#]
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	0,77 ± 0,15	2,0 ± 0,4*	2,4 ± 0,8 [#]
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,35 ± 0,42	4,3 ± 1,1*	4,2 ± 1,1 [#]
HSP-70, нг/мл	7,2 ± 0,6	14,2 ± 2,7*	0,3 ± 0,1 [#]
HIF-1 α , нг/мл	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0,4*	0,5 ± 0,2 [#]

* — $p < 0,05$ при сравнении показателей у крыс групп «дезадаптация + плацебо» и «дезадаптация + M50 + Ф100» по данным дисперсионного анализа.

[#] — $p < 0,05$ при сравнении показателей у крыс группы контроля и группы «дезадаптация + плацебо».

зом, в результате проведенного эксперимента было показано, что бинарные комплексы лекарственных препаратов M10 + Ф100 и M50 + Ф100 обладают выраженным позитивным влиянием на показатели физической работоспособности, поисковой активности и общей двигательной активности лабораторных животных после развития дезадаптации под действием моделируемого арктического фактора. В основе

механизма действия данных схем лежит иммуномодулирующий и антигипоксический эффекты, а также возможность неспецифической стабилизации структур ДНК и матричных РНК клеток.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ показал, что предложенная холодо-стрессорная модель может использоваться для изучения неблагоприятных последствий влияния комплекса факторов Арктического региона на функциональное состояние организма, а также для разработки методов фармакологической коррекции нарушений, развивающихся под действием фактора среды.

2. Изученные бинарные комплексы лекарственных препаратов (метапрот 10 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг, а также метапрот 50 мг/кг + фенотропил 100 мг/кг) оказывают актопротекторное и адаптогенное действие и могут применяться для медикаментозной коррекции нарушений адаптации, развивающихся в условиях действия холодного арктического климата и сопутствующих стрессорных факторов.

УВЕДОМЛЕНИЕ / ACKNOWLEDGEMENT

Авторы не имеют конфликта интересов. Вклад авторов: ПВА — идея, дизайн, проведение эксперимента, статистическая обработка данных, написание статьи; ВПГ — идея, дизайн, руководство, заключительная редакция статьи; ВОМ — руководство, статистическая обработка данных, написание статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Работа проведена без дополнительного финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Основы государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Российская газета. Столичный выпуск. 2009: 4877(42).
2. Черников О.Г., Кульнев С.В., Куприянов С.А. и др. Особенности организации медицинского обеспечения группировки войск (сил) в Арктической зоне. Военно-медицинский журнал. 2020; 341(4): 4–12.
3. Фисун А.Я., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В. и др. Особенности организации терапевтической помощи военнослужащим в Арктическом регионе. Военно-медицинский журнал. 2019; 341(3): 73–5.
4. Крюков Е.В., Новоженев В.Г. Изменения перекисного гомеостаза у военнослужащих в процессе адаптации к службе и климатогеографическим условиям региона пребывания. Военно-медицинский журнал. 2003; 324(5): 28–34.
5. Новоженев В.Г., Крюков Е.В. Эффективность антиоксидантов в профилактике болезней органов дыхания у военнослужащих, участвующих в боевых действиях. Военно-медицинский журнал. 2003; 324(6): 61–4.
6. Агафонов П.В., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Крюков Е.В. Влияние психологических характеристик военнослужащих на адаптацию к условиям Крайнего Севера. Морская медицина. 2021; 7(3): 41–8.
7. Кузнецов В.И., Малышев И.Ю., Меерсон Ф.З. Роль стресс-лимитирующих систем и феномена адаптивной стабилизации структур в адаптационной защите организма. Эколого-физиологические проблемы адаптации. М.; 1994: 139–40.
8. Новиков В.С. Фундаментальные основы адаптации и дезадаптации человека при действии экстремальных факторов. Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2018; 22(2): 5–13.
9. Цыган В.Н., Ким А.Е., Кудряшов В.С. Функциональное состояние и работоспособность военнослужащих в начальный период службы. Военно-медицинский журнал. 2020; 9: 37–41.
10. Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Фокин Ю.В., Матвеев Е.Л. Методические особенности биомедицинских исследований влияния фармакологических средств на устойчивость организма к острой общей гипотермии. Биомедицина. 2017; 3: 4–15.
11. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Очерки спортивной фармакологии. Векторы экстраполяции. Том 1. Под редакцией Н.Н. Каркищенко и В.В. Уйба. М. — СПб.: Айсинг; 2013.
12. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. и др. Экстраполяция экспериментальных данных на человека: принципы, подходы, обоснование методов и их использование в физиологии и радиобиологии. Руководство. М. — Воронеж: ИСТОКИ; 2004.
13. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-Принт; 2018.
14. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Лемещенко А.В., Цыган В.Н. Патологические основы формирования дезадаптации в условиях высокогорья и полярных зон. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021; 23(3): 215–22.
15. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Берзин М.А. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. Методические рекомендации МР-21.43–2017. М.: ФМБА России; 2017.
16. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д. и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. Методические рекомендации МР-21.44–2017. М.: ФМБА России; 2017.
17. Барер А.С., Лакота М.Г., Островская Г.З., Шашков В.С. Фармакологическая коррекция холодовых воздействий на человека. Космическая биология и медицина. 1988; 6: 77–73.
18. Слепчук Н.А., Иванов К.П. Температурные изменения в различных органах при иммерсионной гипотермии. Физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 1992; 28(12): 127–31.
19. Аврамченко А.А., Белкин А.А. Гипотермия. Есть ли практические рекомендации. Обзор состояния проблемы. Уральский медицинский журнал. 2007; (1): 34–40.
20. Лычева Н.А., Киселев В.И., Шахматов И.И., Вдовин В.М. Вклад стрессоров различной природы в формирование ответной

гемостатической реакции организма при действии общей гипотермии. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7: 106–10.

21. Лычева Н.А., Шахматов И.И., Киселев В.И., Вдовин В.М. Изучение отставленного влияния гипотермии на параметры системы гемостаза у крыс. *Бюллетень СО РАМН*. 2014; 34(4): 25–9.

REFERENCES

1. Osnovy gosudarstvennoy politiki Rossiyskoy Federatsii v Arktike na period do 2020 goda i dal'neyshuyu perspektivu. [Fundamentals of the state policy of the Russian Federation in the Arctic for the period up to 2020 and beyond]. *Rossiyskaya gazeta*. Stolichnyy vypusk. 2009: 4877(42). (in Russian)
2. Chernikov O.G., Kul'nev S.V., Kupriyanov S.A. i dr. Osobennosti organizatsii meditsinskogo obespecheniya gruppirovki voysk (sil) v Arkticheskoy zone. [Features of the organization of medical support for a group of troops (forces) in the Arctic zone]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2020; 341(4): 4–12. (in Russian)
3. Fisun A.Ya., Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V. i dr. Osobennosti organizatsii terapevticheskoy pomoshchi voyennosluzhashchim v Arkticheskoy regione. [Features of the organization of therapeutic assistance to military personnel in the Arctic region]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2019; 341(3): 73–5. (in Russian)
4. Kryukov Ye.V., Novozhenov V.G. Izmeneniya perekisnogo gomeostaza u voyennosluzhashchikh v protsesse adaptatsii k sluzhbe i klimatogeograficheskim usloviyam regiona prebyvaniya. [Changes in peroxide homeostasis in military personnel in the process of adaptation to the service and climatic and geographical conditions of the host region]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2003; 324(5): 28–34. (in Russian)
5. Novozhenov V.G., Kryukov Ye.V. Effektivnost' antioksidantov v profilaktike bolezney organov dykhaniya u voyennosluzhashchikh, uchastvuyushchikh v boyevykh deystviyakh. [The effectiveness of antioxidants in the prevention of respiratory diseases in military personnel participating in hostilities]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2003; 324(6): 61–4. (in Russian)
6. Agafonov P.V., Khalimov Yu.Sh., Gayduk S.V., Kryukov Ye.V. Vliyaniye psikhologicheskikh kharakteristik voyennosluzhashchikh na adaptatsiyu k usloviyam Kraynego Severa. [The influence of the psychological characteristics of military personnel on adaptation to the conditions of the Far North]. *Morskaya meditsina*. 2021; 7(3): 41–8. (in Russian)
7. Kuznetsov V.I., Malyshev I.Yu., Meyerson F.Z. Rol' stress-limitiruyushchikh sistem i fenomena adaptivnoy stabilizatsii struktur v adaptatsionnoy zashchite organizma. [The role of stress-limiting systems and the phenomenon of adaptive stabilization of structures in the adaptive defense of the organism]. *Ekologo-fiziologicheskiye problemy adaptatsii*. Moskva; 1994: 139–40. (in Russian)
8. Novikov V.S. Fundamental'nyye osnovy adaptatsii i dezadaptatsii cheloveka pri deystvii ekstremal'nykh faktorov. [Fundamentals of human adaptation and maladaptation under the action of extreme factors]. *Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossiyskoy akademii yestestvennykh nauk*. 2018; 22(2): 5–13. (in Russian)
9. Tsygan V.N., Kim A.Ye., Kudryashov V.S. Funktsional'noye sostoyaniye i rabotosposobnost' voyennosluzhashchikh v nachal'nyy period sluzhby. [The functional state and performance of military personnel in the initial period of service]. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2020; 9: 37–41. (in Russian)
10. Shustov Ye.B., Kapanadze G.D., Fokin Yu.V., Matveyenko Ye.L. Metodicheskiye osobennosti biomeditsinskikh issledovaniy vliyaniya farmakologicheskikh sredstv na ustoychivost' organizma k ostroy obshchey gipotermii. [Methodological features of biomedical studies of the effect of pharmacological agents on the body's resistance to acute general hypothermia]. *Biomeditsina*. 2017; 3: 4–15. (in Russian)
11. Karkishchenko N.N., Uyba V.V., Karkishchenko V.N., Shustov Ye.B. Ocherki sportivnoy farmakologii. Vektory ekstrapolyatsii. [Essays on sports pharmacology. Extrapolation vectors]. T. 1. Pod redaktsiyey N.N. Karkishchenko i V.V. Uyba. Moskva. — Sankt-Peterburg: Aysing Publ.; 2013. (in Russian)
12. Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V. i dr. Ekstrapolyatsiya eksperimental'nykh dannykh na cheloveka: printsipy, podkhody, obosnovaniye metodov i ikh ispol'zovaniye v fiziologii i radiobiologii. [Extrapolation of experimental data on humans: principles, approaches, substantiation of methods and their use in physiology and radiobiology]. *Rukovodstvo*. Moskva — Voronezh: ISTOKI Publ.; 2004. (in Russian)
13. Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov Ye.B. Dezadaptatsionnyye sostoyaniya cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh i ikh korektsiya. [Disadaptive states of a person under extreme influences and their correction]. Sankt-Peterburg: Politehnika-Print Publ.; 2018. (in Russian)
14. Kim A.Ye., Shustov Ye.B., Lemeshchenko A.V., Tsygan V.N. Patofiziologicheskiye osnovy formirovaniya dezadaptatsii v usloviyakh vysokogor'ya i polyarnykh zon. [Pathophysiological bases of the formation of maladjustment in the conditions of high mountains and polar zones]. *Vestnik Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii*. 2021; 23(3): 215–22. (in Russian)
15. Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov Ye.B., Berzin M.A. i dr. Biomeditsinskoye (doklinicheskoye) izucheniye lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost'. [Biomedical (preclinical) study of drugs that affect physical performance]. *Metodicheskiye rekomendatsii MR-21.43–2017*. Moskva: FMBA Rossii; 2017. (in Russian)
16. Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov Ye.B., Kapanadze G.D. i dr. Biomeditsinskoye (doklinicheskoye) izucheniye antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv. [Biomedical (preclinical) study of the antihypoxic activity of drugs]. *Metodicheskiye rekomendatsii MR-21.44–2017*. Moskva: FMBA Rossii; 2017. (in Russian)
17. Barer A.S., Lakota M.G., Ostrovskaya G.Z., Shashkov V.S. Farmakologicheskaya korektsiya kholodovykh vozdeystviy na cheloveka. [Pharmacological correction of cold effects on humans]. *Kosmicheskaya biologiya i meditsina*. 1988; 6: 77–73. (in Russian)
18. Slepchuk N.A., Ivanov K.P. Temperaturnyye izmeneniya v razlichnykh organakh pri immersionnoy gipotermii. [Temperature changes in various organs during immersion hypothermia]. *Fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 1992; 28(12): 127–31. (in Russian)



19. Avramchenko A.A., Belkin A.A. Gipotermiya. Yest' li prakticheskiye rekomendatsii. [Are there any practical recommendations]. Obzor sostoyaniya problemy. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2007; (1): 34–40. (in Russian)
20. Lycheva N.A., Kiselev V.I., Shakhmatov I.I., Vdovin V.M. Vklad stressorov razlichnoy prirody v formirovaniye otvetnoy gemostaticheskoy reaktsii organizma pri deystvii obshchey gipotermii. [The contribution of stressors of various nature to the formation of a response hemostatic reaction of the body under the action of general hypothermia]. Fundamental'nyye issledovaniya. 2014; 7: 106–10. (in Russian)
21. Lycheva N.A., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I., Vdovin V.M. Izucheniye otstavlennogo vliyaniya gipotermii na parametry sistemy gemostaza u krys. [Study of the delayed effect of hypothermia on the parameters of the hemostasis system in rats]. Byulleten' SO RAMN. 2014; 34(4): 25–9. (in Russian)

УДК [612.825+616.831.31+616.89-008.48]-009-07-08+159.922+159.9.072
DOI: 10.56871/8132.2022.26.86.002

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОПЕРФУЗИИ С КРАТКОВРЕМЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ

© Владимир Владимирович Криштоп¹, Татьяна Анатольевна Румянцева², Варвара Геннадьевна Никонорова¹

¹ Университет ИТМО. 191024, Санкт-Петербург, Ломоносова ул., 9

² Ярославский государственный медицинский университет. 153000, Ярославль, Революционная ул., 5

Контактная информация: Варвара Геннадьевна Никонорова — факультет биотехнологий, преподаватель. E-mail: bgnikon@gmail.com

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. Показано, что при разработке реабилитационных мероприятий при церебральной гипоперфузии с использованием физических нагрузок необходимо учитывать пол и стрессоустойчивость индивида. В связи с этим мы поставили цель — оценить клеточную динамику нейронов и глии моторной коры головного мозга у крыс в зависимости от пола и стрессоустойчивости при церебральной гипоперфузии и ее сочетании с кратковременной физической нагрузкой. Исследование было проведено на 280 крысах Wistar обоего пола. Животные разделены на группы: группа контроля (n = 24), «чистая» церебральная гипоперфузия (n = 144) и церебральная гипоперфузия в комбинации с кратковременной физической нагрузкой (n = 112). Крысы были разделены на подгруппы: по полу — самцы и самки, по результатам предварительного теста «Открытое поле» — с высоким (ВУС) и низким уровнем стрессоустойчивости (НУС). Животных выводили из эксперимента на 1, 6, 8, 14, 21, 35, 60 и 90-е сутки после операции. Гистологические срезы моторной коры головного мозга окрашивали по Нисслю. Были получены данные о снижении численной плотности нейронов без необратимых изменений на 1–6 и 8-е сутки (в большей степени у самцов и ВУС и в меньшей степени у самок и НУС). Это сочеталось с ростом численной плотности нейронов с необратимыми изменениями у самцов на 8-, 14- и 21-е сутки после операции и животных с НУС на 6, 8, 14, 21 и 28-е сутки, и с ростом плотности постклеточных, резорбирующихся структур. Таким образом, мужской пол и НУС являются факторами риска в развитии церебральной гипоперфузии. При моделировании реабилитационных мероприятий при помощи кратковременной физической нагрузки мужской пол и ВУС ассоциированы с ростом численной плотности нейронов без признаков повреждения в двигательной коре больших полушарий головного мозга животных.

Ключевые слова: кора головного мозга; церебральная гипоперфузия; кратковременная физическая нагрузка; стрессоустойчивость.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT CORTICAL CELLS DURING CEREBRAL HYPOPERFUSION WITH SHORT-TERM PHYSICAL EXERCISE AS A FUNCTION OF SEX AND STRESS TOLERANCE

© Vladimir V. Chrishtop¹, Tatiana A. Rumyantseva², Varvara G. Nikonorova¹

¹ ITMO University. 191024, Saint-Petersburg, Lomonosova str., 9

² Yaroslavl State Medical University. 153000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

Contact information: Varvara G. Nikonorova — Department of Biotechnology, teacher. E-mail: bgnikon@gmail.com

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

Abstract. It has been shown that when developing rehabilitation measures for cerebral hypoperfusion using physical activity, it is necessary to take into account the gender and stress tolerance of the individual. In this regard, we set out to evaluate the cellular dynamics of neurons and glia of the motor cortex in rats as a function of sex and stress

tolerance during cerebral hypoperfusion and its combination with short-term physical exercise. The study was performed on 280 Wistar rats, both sexes. The animals were divided into groups: control group (n = 24), «pure» cerebral hypoperfusion (n = 144), and cerebral hypoperfusion in combination with short-term exercise (n = 112). The rats were divided into subgroups: by sex — males and females, by the results of the preliminary «open field» test — with high (HLSR) and low level of stress resistance (LLSR). The animals were eliminated from the experiment at 1, 6, 8, 14, 21, 35, 60 and 90-days postoperatively. Histological sections of the motor cortex were stained by Nissl. We obtained data on the decrease of the neuronal number density without irreversible changes on the 1st-6th and 8th days, more in males and HLSR, and less in females and LLSR. This was combined with an increase in the number of neurons with irreversible changes in males on day 8, 14 and 21 after surgery and in animals with LLSR on day 6, 8, 14, 21 and 28, and with an increase in the number of postcellular, resorbable structures. Thus, male sex and HLSR are risk factors in the development of cerebral hypoperfusion. When rehabilitation measures were modeled with short-term physical activity, male gender and HLSR were associated with an increase in the numerical density of neurons without signs of damage in the motor cortex of the large cerebral hemispheres of animals.

Key words: cerebral cortex; cerebral hypoperfusion; short-term physical activity; stress tolerance.

ВВЕДЕНИЕ

Стрессоустойчивость является мультикомпонентной типологической особенностью, присущей как человеку, так и лабораторным животным, формирующей индивидуальность реакций при воздействии экзогенных и эндогенных факторов. Стрессоустойчивые крысы характеризуются более быстрым восстановлением неврологического статуса после геморрагического инсульта и более быстрым исчезновением двигательных нарушений [2], что обусловлено большей реактивностью антиоксидантной системы по сравнению со стресс-неустойчивыми животными [3]. Динамика восстановления после геморрагического инсульта также отличается: 6 суток спустя после геморрагического инсульта у пассивных крыс более выражены парасимпатические влияния на сердце. В процессе восстановления у них отмечался рост симпатических влияний. У стрессоустойчивых крыс, наоборот, в начале стресса преобладали симпатические влияния на сердце, однако в процессе восстановления уровень симпатических влияний у них снижался [4].

Стрессоустойчивость так же, как и нейропротекторный эффект физических нагрузок, опосредуется секрецией BDNF [8], которая в условиях церебральной гипоперфузии обуславливает улучшение когнитивных функций [10]. Это способствовало широкому внедрению ранних физических нагрузок в составе реабилитационных мероприятий после нарушения мозгового кровообращения, в связи с чем будущие исследования должны быть направлены на варьирование лечения в зависимости от индивидуальности пациента [21].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить динамику морфологических изменений нейронов и глии моторной коры головного мозга у крыс в зависимости от пола и стрессоустойчивости при церебральной гипоперфузии и ее сочетании с кратковременной физической нагрузкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент одобрен Этическим комитетом ФБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 24.03.2016 г.) и выполнен в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-ЕЕС) и российскими этическими стандартами по содержанию и обращению с лабораторными животными.

Исследование выполнено на 280 аутбредных крысах Wistar обоего пола, массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Церебральная гипоперфузия моделировалась при помощи необратимой одномоментной билатеральной перевязки обеих общих сонных артерий, которая является «золотым стандартом» долговременной церебральной гипоперфузии у животных [14]. До операции, перед включением животных в эксперимент, для разделения животных на подгруппы по уровню стрессоустойчивости проводили поведенческое тестирование по методике «Открытое поле». На основании теста делили животных на стрессоустойчивых (ВУС) и животных с низким уровнем стрессоустойчивости (НУС). Животные содержались в стандартных условиях на рационе вивария и были разделены на три группы. Первую, контрольную, группу составляли 12 самцов и 12 самок (n = 24, из которых 12 крыс с ВУС и 12 с НУС). Вторая группа (n = 144) — «чистая» церебральная гипоперфузия. В третьей группе оперированных животных (n = 112, 56 самцов и 56 самок) на протяжении 35 суток подвергали кратковременной физической нагрузке в виде свободного ежедневного плавания, начиная с 7-го дня после операции. Продолжительность плавания составляла 15 минут.

Животных выводили из эксперимента передозировкой золетила на 8, 14, 21, 35, 60 и 90-е сутки после операции, по 16 животных на каждый срок (по 8 самцов и 8 самок), а также одинаковое количество животных обоего пола с НУС (n = 8) и ВУС (n = 8). Полученный материал для окраски по Нисслю фиксировали в 96% этиловом спирте. Дальнейшая проводка осуществлялась промежуточными смесями Блик.

Фронтальные срезы толщиной 5 мкм на расстоянии 1 мм впереди от bregma (область, соответствующая у крыс Wistar моторной коре [20]) изготавливали с помощью HM 450 Sliding Microtome. На микропрепаратах определяли численную плотность ядросодержащих нейронов без необратимых изменений (NN), ядросодержащих нейронов с необратимыми изменениями (Nn), постклеточных структур (Nd) (включая клетки-тени и апоптотически измененные нейроны) на 1 мм², клеток макроглии на 1 мм² среза (Ng), макроглиоцитов рядом с гемокapилляром на расстоянии, не превышающем 25 мкм (Nh-g) (по Ю.Г. Васильеву) [1].

Морфометрическое исследование осуществлялось на цифровых изображениях 50 случайно выбранных полей зрения (об. × 40) на каждый срок исследования с использованием программы ImageJ 1.45s. Проверку статистических гипотез проводили с помощью параметрических методов (t-критерий Стьюдента). Материал представлен как среднеарифметическое значение и ошибка среднего. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение численной плотности нейронов без необратимых изменений на 1–6 и 8-е сутки после операции в большей степени выражено у самцов (680 ± 33 на 1-е сутки и 347 ± 9 ед./мм² на 6-е сутки) и животных с НУС ($639 \pm 25 \pm 15$ 422 ± 16) и в меньшей степени у самок (596 ± 21 389 ± 11 399 ± 19) и животных с ВУС (637 ± 17 в контроле и 61%, 389 ± 10 на 1-е сутки и 325 ± 10 на 6-е сутки).

Это сочетается, во-первых, с ростом численной плотности нейронов с необратимыми изменениями, что в большей степени выражено на 6-е сутки после операции у самцов (до 96 ± 4 , в то время как у самок на 17 меньше) и животных с НУС (до 116 ± 4 , у ВУС на 58 меньше), и, во-вторых, с ростом плотности постклеточных, резорбирующихся структур, что на 14-е сутки после операции достоверно больше выражено у самцов (98 ± 4 , у самок на 30 меньше) и у животных с НУС (105 ± 5 , у животных с ВУС на 51 меньше). Во вторую половину исследования большая численная плотность поврежденных нейронов и постклеточных структур была характерна для самок: на 21-е сутки 68 ± 2 и 68 ± 2 соответственно (у самцов на 35 и 24 меньше), на 35-е сутки 56 ± 2 и 76 ± 3 (у самцов на 9 и на 20 меньше), на 60-е сутки 53 ± 1 и 65 ± 2 соответственно (у самцов на 16 и на 18 меньше). О более высоком уровне оксидантного стресса у животных с НУС и самцов на ранних этапах адаптации в используемой модели церебральной гипоперфузии свидетельствовали и наши предшествующие исследования [11], что может быть обусловлено не только локальными факторами, но и межсистемными коррелятами, поскольку для рассматриваемых подгрупп характерно более выраженное гиподисфункциональное состояние щитовидной железы [7], которое может способствовать снижению нейропротекторных свойств тиреоидных гормонов. Численная плотность глиальных клеток в течение эксперимента не пре-

терпевает значительной динамики, однако у животных с ВУС она достоверно возрастает по отношению к показателям альтернативной подгруппы в конце исследования, спустя 28, 35, 60, 90 суток, составляет 540 ± 17 , 427 ± 19 , 477 ± 12 , 479 ± 16 . В ранние и средние сроки эксперимента в подгруппах животных с ВУС (1-е сутки — $1,3 \pm 0,06$ ед., 6-е сутки — 1,25 ед., 14-е сутки — 1,56 ед., 21-е сутки — 1,49 ед., 28-е сутки — 2,12 ед., 35-е сутки — 2,94 ед.) и самок (на 8-е сутки — 1,65 ед., на 21-е сутки — 1,52 ед., на 21-е сутки — 1,92 ед., на 28-е сутки — 2,49 ед.) наблюдается большее скопление глиоцитов в непосредственной близости от гемокapилляров. В поздние сроки эксперимента большее количество глиоцитов в непосредственной близости от гемокapилляров характерно для самцов (35-е сутки — $3,26 \pm 0,11$ ед., 60-е сутки — $2,05 \pm 0,07$ ед., 90-е сутки — $1,69 \pm 0,04$ ед.).

В группе животных, испытывающих влияние физической нагрузки с 7-го дня эксперимента, в отличие от группы животных с изолированной церебральной гипоперфузией, отмечался рост численной плотности нейронов без необратимых изменений. В подгруппах самцов и животных с ВУС он отмечался, начиная с 8-х суток эксперимента, а у самок и животных с НУС — позже, начиная с 21-х суток и до конца эксперимента (рис. 1). При церебральной гипоперфузии развивается микроциркуляторная гетерогенность на уровне гемокapилляров, это сопровождается значительным замедлением кровотока по одним капиллярам, в результате чего формируются микроочаги ишемии, и ускоренным движением эритроцитов по другим [13]. В нашем исследовании этот механизм сопровождался формированием участков коры головного мозга, обедненных телами клеток [6]. Физическая нагрузка выравнивает кровоток в сосудах головного мозга в используемой модели церебральной гипоперфузии [17], а также способствует росту функциональной активности щитовидной железы спустя 5 суток [5], что обеспечивает рост нейропротекторных эффектов тиреоидных гормонов. Вместе с тем животные с ВУС и НУС обладают разной реактивностью [3]. Показано, что по мере прогрессирования заболевания женщины по сравнению с мужчинами подвергаются более высокому риску развития дискинезий и осложнений, связанных с лечением, также у женщин эффективность терапии, как правило, ниже [16]. Вероятно, эти типологические и половые особенности обуславливают более ранний положительный эффект у подгрупп самцов и животных с ВУС. Начиная с 21-х суток эксперимента, под влиянием физической нагрузки, парадоксально возрастала численная плотность нейронов с необратимыми изменениями и погибших клеток (рис. 1, 2). Было обнаружено, что апоптоз нейронов при нейродегенеративных заболеваниях избирательно устраняет поврежденные нейроны. Такая выбраковка тормозит развитие функциональных нарушений при распространении импульсов по нейронным сетям, в частности, предупреждает снижение когнитивных и моторных функций, тем самым формируя положительный эффект нейронального апоптоза [12], что может быть объяснением выявленного нами парадокса.

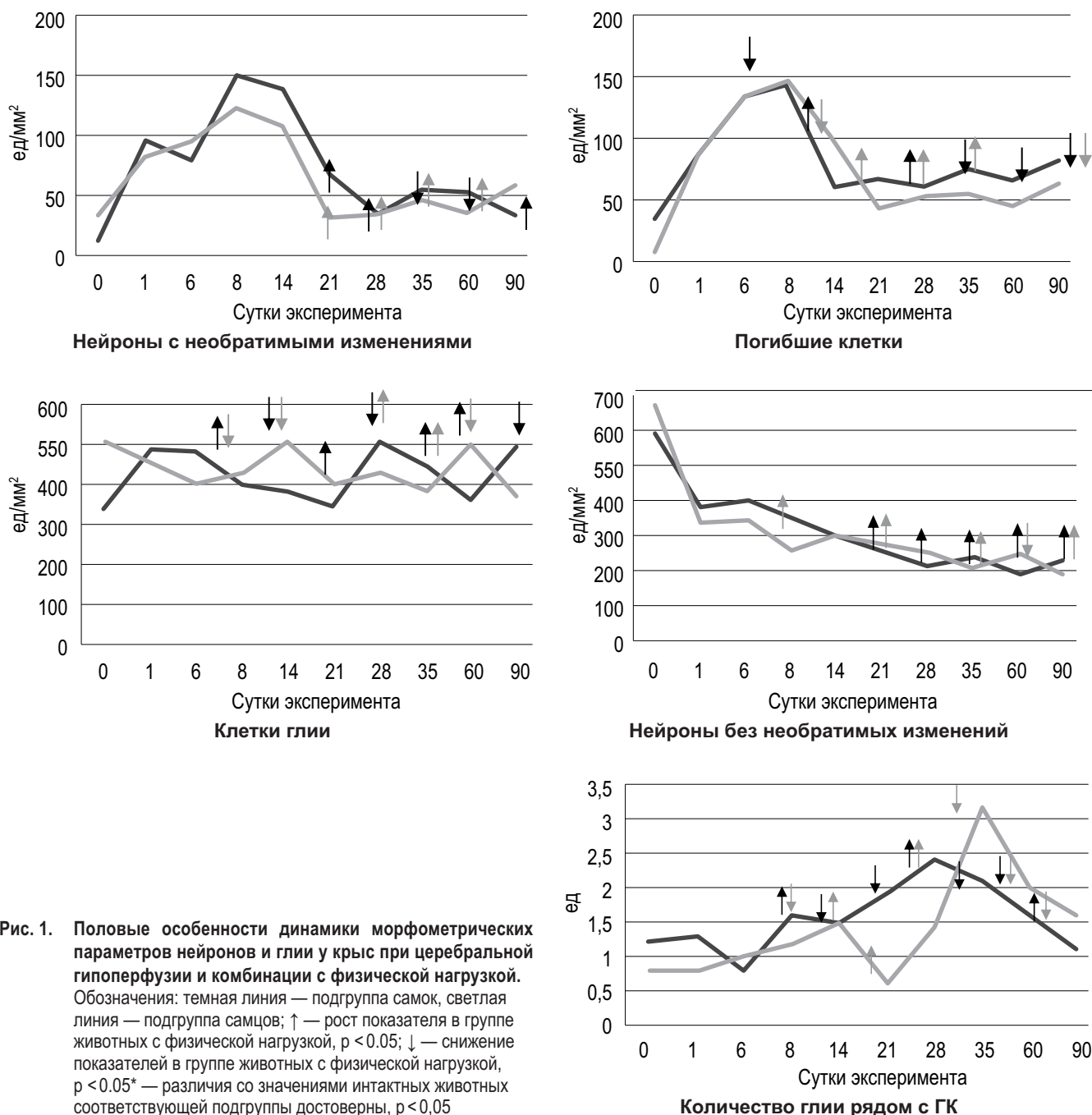
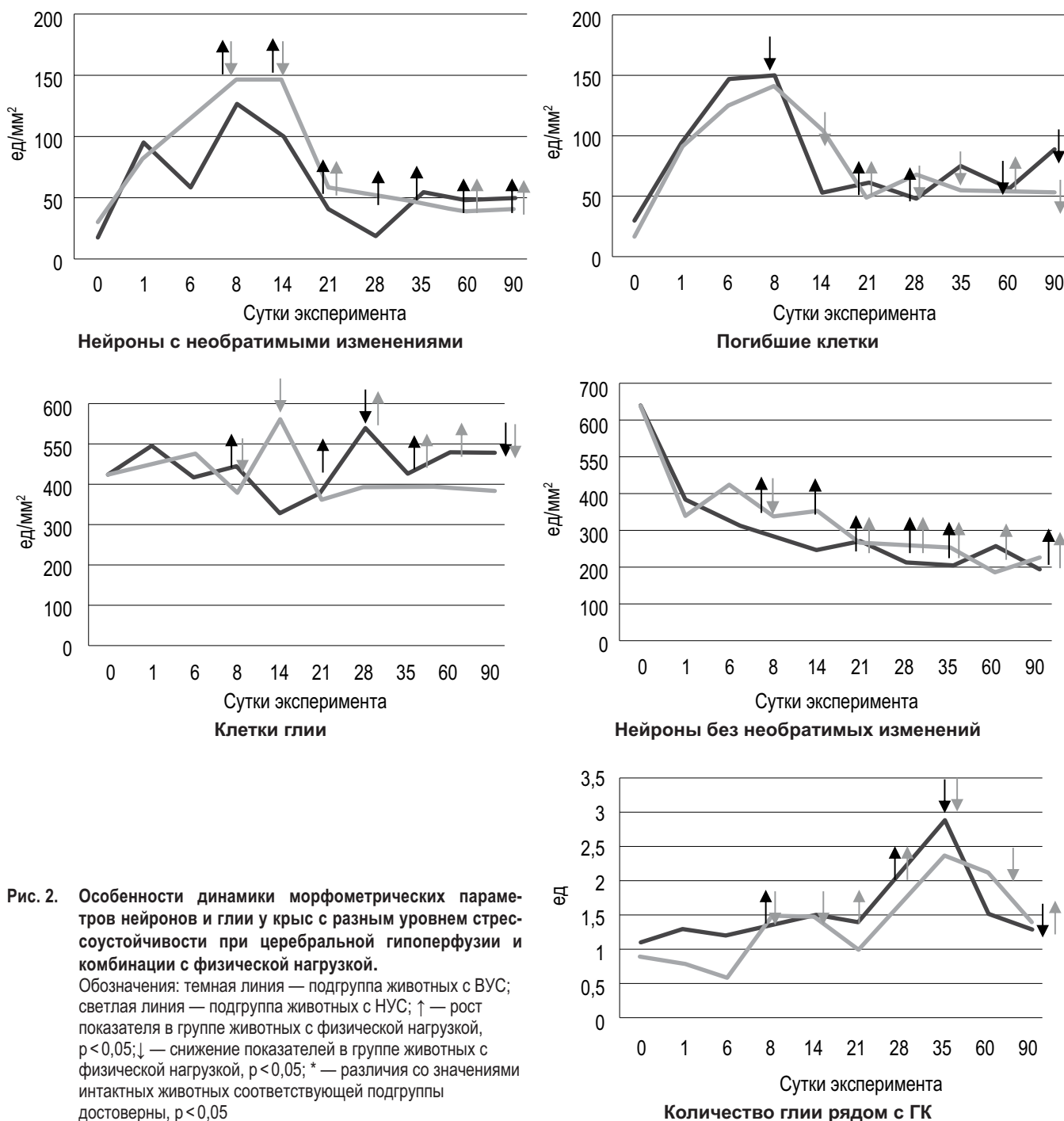


Рис. 1. Половые особенности динамики морфометрических параметров нейронов и глии у крыс при церебральной гипоперфузии и комбинации с физической нагрузкой. Обозначения: темная линия — подгруппа самок, светлая линия — подгруппа самцов; ↑ — рост показателя в группе животных с физической нагрузкой, $p < 0,05$; ↓ — снижение показателей в группе животных с физической нагрузкой, $p < 0,05$ * — различия со значениями интактных животных соответствующей подгруппы достоверны, $p < 0,05$

Плотность глиоцитов под влиянием физической нагрузки снижается в подгруппах самцов и животных с НУС на 8-е и 14-е сутки эксперимента, у самцов на 21 и 155 соответственно, а у НУС на 91 и 217 соответственно. В последующем у животных с НУС она увеличивается от 28 до 60 суток: на 84 — на 28 суток, на 120 на 35 суток, на 20 на 6 до 357 ± 11 . У самцов численная плотность глиоцитов возрастает на 28 суток на 79 до 506 ± 14 и 35 суток и на 175 до 555 ± 17 . Под влиянием физической нагрузки на интервале от 8 до 28 суток отмечается преимущественное увеличение количества глиоцитов, расположенных в непосредственной близости

у гемокпилляров коры головного мозга: у самцов на 14-, 21- и 28-е сутки исследования (до $2,0 \pm 0,09$ ед., $1,5 \pm 0,04$ ед. и $3,58 \pm 0,12$ ед. соответственно), а у животных с НУС позже, на 21-е и 28-е сутки (до $1,46 \pm 0,04$ и $2,84 \pm 0,08$ соответственно). В более поздние сроки влияние физической нагрузки, как правило, имеет обратный характер — происходит снижение численной плотности глиоцитов около гемокпилляров: на 35-е сутки — у всех подгрупп, на 60-е сутки — у животных с НУС, самцов и самок, на 90-е сутки эксперимента — у животных с ВУС и самцов. Миграция к месту гипоксического повреждения клеток предшественников нейронов и глии [14] осуществля-



ется вдоль сосудов и опосредуется секреторной активностью эндотелия и тонким слоем отростков астроцитов, обхватывающих сосуд [15]. Однако выживаемость клеток-предшественниц значительно снижается при церебральной гипоперфузии, что приводит к нарушению реминерализации локусов гипоксии [19]. Рост числа глиоцитов в непосредственной близости от гемокпилляров, наблюдаемый в нашем исследовании до 28-х суток, может быть обусловлен уменьшением микроциркуляторной гетерогенности под влиянием физической нагрузки и, как следствие, большей выживаемостью мигрирующих кле-

ток-предшественниц, для которых время, необходимое для миграции и дифференцировки от нейрогенной ниши к коре, составляет около 4 недель [9]. Вследствие этого снижение численной плотности глиоцитов возле сосудов, наблюдаемое в группе с физической нагрузкой после 35-х суток (5 недель), можно рассматривать как снижение миграции клеток-предшественниц из-за их большего выживания на предшествующих сроках. Литературные данные также демонстрируют, что физические нагрузки в модели церебральной гипоперфузии способны восстанавливать сниженный нейрогенез [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мужской пол и низкий уровень стрессоустойчивости являются факторами риска в развитии церебральной гипоперфузии. Ежедневная 15-минутная физическая нагрузка в виде свободного плавания способствует росту нейропротекторных, саногенетических эффектов. Мужской пол и высокий уровень стрессоустойчивости ассоциированы с большей эффективностью физических нагрузок, что проявляется в росте численной плотности нейронов без признаков повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.Г., Чучков В.М. Нейро-глиососудистые отношения в центральной нервной системе (морфологическое исследование с элементами морфометрического и математического анализа). Ижевск: АНК; 2003.
2. Иванникова Н.О., Коплик Е.В., Попова Э.Н. и др. Эмоциональный стресс в развитии экспериментального геморрагического инсульта у крыс с различной стресс-устойчивостью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 10(2): 39.
3. Коплик Е.В. Особенности перекисного окисления липидов в коре головного мозга при экспериментальном геморрагическом инсульте у крыс с различной поведенческой активностью. Академический журнал Западной Сибири. 2015; 11(1): 69.
4. Коплик Е.В., Классина С.Я. Параметры ЭКГ в динамике восстановления после постстрессорного инсульта у крыс с разными поведенческими характеристиками. Академический журнал Западной Сибири. 2016; 12(1): 107.
5. Криштоп В.В. Оценка морфометрических характеристик структурно-функциональных элементов щитовидной железы при влиянии динамической и статической физических нагрузок с применением комплекса статистических методик. Успехи современного естествознания. 2006; 5: 26–30.
6. Криштоп В.В., Никонорова В.Г., Румянцева Т.А. Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при церебральной гипоперфузии. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019; 8(4): 22–9. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29.
7. Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Типологические и половые особенности морфологии щитовидной железы при длительной субтотальной гипоксии головного мозга у крыс. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019; 9(4): 30–8.
8. Пальцын А.А. Нейротрофический фактор мозга — BDNF. Патогенез. 2019; 17(3): 83–8.
9. Aimone J.B., Li Y., Lee S.W. et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev.* 2014; 94(4): 991–1026. DOI: 10.1152/physrev.00004.2014.
10. Borrer A. Brain-derived neurotrophic factor mediates cognitive improvements following acute exercise. *Med Hypotheses.* 2017; 106: 1–5.
11. Chrisstop V.V., Tomilova I.K., Rumyantseva T.A. et al. The Effect of Short-Term Physical Activity on the Oxidative Stress in Rats with Different Stress Resistance Profiles in Cerebral Hypoperfusion. *Mol Neurobiol.* 2020; 57(7): 3014–26. DOI: 10.1007/s12035-020-01930-5.
12. Coelho D.S., Schwartz S., Merino M.M. et al. Culling Less Fit Neurons Protects against Amyloid- β -Induced Brain Damage and Cognitive and Motor Decline. *Cell Rep.* 2018; 25(13): 3661–73.e3. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.098.
13. Erdener Ş.E., Dalkara T. Small Vessels Are a Big Problem in Neurodegeneration and Neuroprotection. *Front Neurol.* 2019; 10: 889. DOI: 10.3389/fneur.2019.00889.
14. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018; 13(6): 612–32. DOI: 10.1177/1747493018778713.
15. Fujioka T., Kaneko N., Sawamoto K. Blood vessels as a scaffold for neuronal migration. *Neurochem Int.* 2019; 126: 69–73. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.03.001.
16. Jové M., Portero-Otín M., Naudí A., et al. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *J Exp Neurol.* 2014; 73(7): 640–57.
17. Leardini-Tristão M., Borges J.P., Freitas F. et al. The impact of early aerobic exercise on brain microvascular alterations induced by cerebral hypoperfusion. *Brain Res.* 2017; 1657: 43–51. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.11.030.
18. Lee S.J. Effects of exercise on neurogenesis and 5-HT in rats with vascular dementia. *한국체육과학회지* 2021; 30(6): 739–50.
19. Miyamoto N., Magami S., Inaba T. et al. The effects of A1/A2 astrocytes on oligodendrocyte lineage cells against white matter injury under prolonged cerebral hypoperfusion. *Glia.* 2020; 68(9): 1910–24. DOI: 10.1002/glia.23814.
20. Servais S., Couturier K., Koubi H. et al. Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release by subsarcolemmal, and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine.* 2003; 35(1): 24–32. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00177-1.
21. Wang Q., Wills M., Han Z. et al. Mini Review (Part I): An Experimental Concept on Exercise and Ischemic Conditioning in Stroke Rehabilitation. *Brain Circ.* 2020; 6(4): 242–7. DOI: 10.4103/bc.bc_63_20.

REFERENCES

1. Vasil'yev Yu.G., Chuchkov V.M. Neyro-gliosodistyie otnosheniya v tsentral'noy nervnoy sisteme (morfologicheskoye issledovaniye s elementami morfometricheskogo i matematicheskogo analiza). [Neuro-gliovascular relations in the central nervous system (morphological study with elements of morphometric and mathematical analysis)]. Izhevsk: ANK Publ.; 2003. (in Russian)
2. Ivannikova N.O., Koplík Ye.V., Popova E.N. i dr. Emotsional'nyy stress v razvitií eksperimental'nogo gemorragicheskogo insul'ta u krys s razlichnoy stress-ustoychivost'yu. [Emotional stress in the development of experimental hemorrhagic stroke in rats with different stress resistance]. Zhurnal'nevrologii i psikiatrii im. S.S. Kor-sakova. 2009; 10(2): 39. (in Russian)
3. Koplík Ye.V. Osobennosti perekisnogo okisleniya lipidov v kore go-lovnogo mozga pri eksperimental'nom gemorragicheskom insul'te

- u krys s razlichnoy povedencheskoy aktivnost'yu. [Features of lipid peroxidation in the cerebral cortex in experimental hemorrhagic stroke in rats with different behavioral activity]. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2015; 11(1): 69. (in Russian)
4. Koplik Ye.V., Klassina S.Ya. Parametry EKG v dinamike vostanovleniya posle poststressornogo insulta u krys s raznymi povedencheskimi kharakteristikami. [ECG parameters in the dynamics of recovery after post-stress stroke in rats with different behavioral characteristics]. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri*. 2016; 12(1): 107. (in Russian)
 5. Krishtop V.V. Otsenka morfometricheskikh kharakteristik strukturno-funktsional'nykh elementov shchitovidnoy zhelezy pri vliyaniy dinamicheskoy i staticheskoy fizicheskikh nagruzok s primeneniym kompleksa statisticheskikh metodik. [Evaluation of morphometric characteristics of structural and functional elements of the thyroid gland under the influence of dynamic and static physical loads using a set of statistical methods]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2006; 5: 26–30. (in Russian)
 6. Krishtop V.V., Nikonorova V.G., Rumyantseva T.A. Izmeneniya kletochnogo sostava kory golovnogo mozga u krys s raznym urovnem kognitivnykh funktsiy pri tserebral'noy gipoperfuzii. [Changes in the cellular composition of the cerebral cortex in rats with different levels of cognitive functions during cerebral hypoperfusion]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2019; 8(4): 22–9. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29. (in Russian)
 7. Krishtop V.V., Rumyantseva T.A., Nikonorova V.G. Tipologicheskkiye i polovyye osobennosti morfologii shchitovidnoy zhelezy pri dlitel'noy subtotal'noy gipoksii golovnogo mozga u krys. [Typological and sexual features of the morphology of the thyroid gland during prolonged subtotal hypoxia of the brain in rats]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2019; 9(4): 30–8. (in Russian)
 8. Pal'tsyn A.A. Neyrotroficheskii faktor mozga — BDNF. Patogenez. [Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Pathogenesis]. 2019; 17(3): 83–8. (in Russian)
 9. Aimone J.B., Li Y., Lee S.W. et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev*. 2014; 94(4): 991–1026. DOI: 10.1152/physrev.00004.2014.
 10. Borror A. Brain-derived neurotrophic factor mediates cognitive improvements following acute exercise. *Med Hypotheses*. 2017; 106: 1–5.
 11. Chrishtop V.V., Tomilova I.K., Rumyantseva T.A. et al. The Effect of Short-Term Physical Activity on the Oxidative Stress in Rats with Different Stress Resistance Profiles in Cerebral Hypoperfusion. *MolNeurobiol*. 2020; 57(7): 3014–26. DOI: 10.1007/s12035-020-01930-5.
 12. Coelho D.S., Schwartz S., Merino M.M., et al. Culling Less Fit Neurons Protects against Amyloid- β -Induced Brain Damage and Cognitive and Motor Decline. *CellRep*. 2018; 25(13): 3661–73.e3. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.098.
 13. Erdener Ş.E., Dalkara T. Small Vessels Are a Big Problem in Neurodegeneration and Neuroprotection. *Front Neurol*. 2019; 10: 889. DOI: 10.3389/fneur.2019.00889.
 14. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR) et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018; 13(6): 612–32. DOI: 10.1177/1747493018778713.
 15. Fujioka T., Kaneko N., Sawamoto K. Blood vessels as a scaffold for neuronal migration. *Neurochem Int*. 2019; 126: 69–73. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.03.001.
 16. Jové M., Portero-Otín M., Naudí A., et al. Metabolomics of human brain aging and age-related neurodegenerative diseases. *J Exp Neurol*. 2014; 73(7): 640–57.
 17. Leardini-Tristão M., Borges J.P., Freitas F. et al. The impact of early aerobic exercise on brain microvascular alterations induced by cerebral hypoperfusion. *Brain Res*. 2017; 1657: 43–51. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.11.030.
 18. Lee S.J. Effects of exercise on neurogenesis and 5-HT in rats with vascular dementia. *한국체육과학회지*. 2021; 30(6): 739–50.
 19. Miyamoto N., Magami S., Inaba T. et al. The effects of A1/A2 astrocytes on oligodendrocyte lineage cells against white matter injury under prolonged cerebral hypoperfusion. *Glia*. 2020; 68(9): 1910–24. DOI: 10.1002/glia.23814.
 20. Servais S., Couturier K., Koubi H. et al. Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release by subsarcolemmal, and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003; 35(1): 24–32. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00177-1.
 21. Wang Q., Wills M., Han Z. et al. Mini Review (Part I): An Experimental Concept on Exercise and Ischemic Conditioning in Stroke Rehabilitation. *Brain Circ*. 2020; 6(4): 242–7. DOI:10.4103/bc.bc_63_20.

УДК 159.9.072.43+159.942.5+616-003.96+577.175.534
DOI: 10.56871/6464.2022.33.91.003

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ У ЛИЦ С РАЗНОЙ ГЕНДЕРНОЙ ИДЕНТИЧНОСТЬЮ: ГОРМОНАЛЬНЫЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

© Валентин Иванович Николаев, Наталья Петровна Денисенко, Евгения Алексеевна Белогурова,
Мария Дмитриевна Денисенко, Таисия Сергеевна Горзий

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. 195067,
Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Контактная информация: Таисия Сергеевна Горзий — заведующая учебной лабораторией кафедры патологической физиологии.
E-mail: gortas@mail.ru

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. Были изучены психологические особенности и гормональный статус у индивидов в зависимости от их полоролевой идентичности. Обследовано 173 волонтера обоего пола разной гендерной идентичности в условиях покоя и психоэмоционального напряжения (моделью эмоционального стресса служила ситуация экзамена). Личностная тревожность не отличалась у всех испытуемых в исходном состоянии, кроме маскулинных мужчин, у которых она была низкой. Они обладали также высокой степенью жизнестойкости, контроля и принятия риска. В то же время уровень жизнестойкости у фемининов обоего пола был низким. Если содержание кортизола в крови в исходном состоянии не имело достоверных различий в разных группах, то в состоянии эмоционального стресса его содержание увеличилось у всех людей с полоролевой идентичностью, противоположной биологическому полу, и у андрогинов обоего пола. Изучение уровня половых гормонов в крови испытуемых в исходном состоянии и при эмоциональном стрессе не имело принципиальных различий, согласно их биологической половой принадлежности.

Ключевые слова: полоролевая идентичность; эмоциональный стресс; адаптация; феминины; маскулины; андрогины; жизнестойкость; личностная тревожность; кортизол.

FEATURES OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS IN PEOPLE WITH DIFFERENT GENDER IDENTITIES: HORMONAL AND PSYCHOLOGICAL STATUS

© Valentin I. Nikolaev, Natalia P. Denisenko, Evgenia A. Belogurova, Maria D. Denisenko, Taisiya S. Gorziy

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg,
Piskarevsky pr., 47

Contact information: Taisiya S. Gorziy — Head of the Educational Laboratory of the Department of Pathological Physiology. E-mail: gortas@mail.ru

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

Abstract. We have studied the psychological characteristics and hormonal status of individuals according to their gender identity. 173 volunteers of both sexes were examined in conditions of rest and psycho-emotional stress (the exam situation served as a model of emotional stress). Personal anxiety did not differ at all subjects before stress, except for masculine men, at whom it was low. They also had a high degree of hardiness, control and challenge. At the same time, the level of hardiness of both sexes feminins was low. If the cortisol content in the blood before stress did not have significant differences in different groups, then in a state of emotional stress, its content increased in all people with a gender identity opposite to the biological sex and in androgynes of both sexes. The study of the level of sex hormones in the blood of the subjects before and under emotional stress had no fundamental differences, according to their biological sex.

Key words: gender identity; emotional stress; adaptation; feminines; masculines; androgynes; hardiness; personal anxiety.

В современном мире особое значение приобретает проблема полоролевой идентичности индивида. Полоролевая идентичность — это осознание человеком своей половой принадлежности, физиологических, психологических и социальных особенностей своего пола, усвоение и принятие существующих ему норм и моделей поведения [1, 4, 11].

Известно, что ведущую роль в становлении полоролевой идентичности играют социальное окружение и воспитание. Однако технологический прогресс и бурное развитие всех сфер деятельности человека способствуют изменению гендерных ролей, что приводит к неминуемой трансформации сложившихся ранее традиционных образцов маскулинности и фемининности. Согласно концепции андрогинии, в мире существуют не только лица с выраженными мужскими (маскулины) и женскими (феминины) чертами, но и андрогины, гармонично сочетающие в себе и те, и другие качества [7, 10].

Большинство исследований, посвященных изучению полоролевой идентичности, были сфокусированы, прежде всего, на описании ее психологических составляющих, а также на выявлении именно психологических характеристик лиц с гендерной дисфорией [8, 9, 12]. В то же время доказано, что индивидуальные психологические свойства личности, в том числе полоролевая идентичность, могут влиять на формирование процессов адаптации [2, 3, 5, 6]. Однако особенности нейрогуморальной регуляции эффекторных систем (прежде всего, сердечно-сосудистой), а также непосредственно эндокринный статус у лиц с разной полоролевой идентичностью как в состоянии покоя, так и в условиях психоэмоционального напряжения изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности гормонального и психологического статуса у людей с разной полоролевой идентичностью в период психоэмоционального напряжения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 173 волонтера в возрасте от 19 до 26 лет (46 мужчин и 128 женщин). Оценивали полоролевую идентичность (опросник Сандры Бэм); уровень жизнестойкости и ее компонентов — вовлеченность, контроль, принятие риска (тест Мадди в адаптации Д.А. Леонтьева и Е.И. Расказовой); степень толерантности-интолерантности к неопределенности (тест Баднера в адаптации Т.В. Корниловой и М.А. Чумаковой); показатели личностной и реактивной тревожности (тест Спилбергера–Ханина). Определяли уровень кортизола, тестостерона, прогестерона, эстрадиола и андростендиона в сыворотке крови испытуемых (с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа). Все исследования проводились дважды: в состоянии покоя и в условиях психоэмоционального напряжения, моделью которого служила ситуация экзамена. Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических (кри-

терий Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона–Уайта, Шапиро–Уилкса) методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования испытуемые были разделены на группы в зависимости от пола: 1-ю группу составили мужчины (46 человек, 27%), 2-ю — женщины (128 человек, 73%). В каждой группе были выделены подгруппы в соответствии с полоролевой идентичностью обследованных волонтеров: 1а (16 человек) и 2а (14 человек) подгруппы были сформированы индивидами с преобладанием маскулинных черт, 1б и 2б — фемининных (11 и 48 человек соответственно), 1в и 2в — андрогинных свойств личности (35 и 80 человек соответственно).

Определение показателя тревожности выявило достоверно более высокий уровень личностной тревожности (Тл) у лиц 1-й группы, соответствовавший высокой степени: 47 [43; 56] баллов у волонтеров 1-й группы и 37 [32; 43] баллов — у 2-й группы ($p < 0,001$). При этом значения Тл у женщин с разной полоролевой идентичностью достоверно не отличались между собой и характеризовались как умеренные. В группе мужчин личностная тревожность маскулинных индивидов оценивалась как низкая и была достоверно ниже, чем у андрогинных и фемининных волонтеров данной группы: 32 [30; 37] балла, 41 [32; 44] балл и 44 [38; 51] балла соответственно ($p < 0,05$).

Были также обнаружены достоверные различия уровня жизнестойкости между группами и внутри подгрупп. Так, жизнестойкость была довольно высокой у маскулинных мужчин (102 [96; 108] балла), в отличие от фемининных (74 [61; 94] балла ($p < 0,001$)). Наиболее низкий уровень жизнестойкости был зарегистрирован у фемининных женщин — 72 [52; 83] балла. Оценка компонентов жизнестойкости (вовлеченности, контроля, принятия риска) показала, что они соответствовали нормальным значениям у всех испытуемых, тем не менее «контроль» и «принятие риска» были значимо выше у маскулинных мужчин (38 [34; 45] баллов и 21 [18; 23] балл соответственно).

У всех женщин уровни толерантности и интолерантности к неопределенности были умеренными, также как и у маскулинных и андрогинных мужчин. Однако фемининные мужчины обладали интолерантностью к неопределенности выше среднего — 61 [48; 64] балл (табл. 1). В периоде относительного функционального покоя уровень кортизола у мужчин с разной полоролевой идентичностью соответствовал значениям нормы во всех подгруппах и не имел достоверных различий. Показатели тестостерона, эстрадиола, прогестерона, андростендиона также не выходили за пределы нормальных значений у маскулинных, фемининных и андрогинных мужчин как в фоновом состоянии, так и во время психоэмоционального напряжения.

Стрессовое воздействие вызвало значительное нарастание уровня кортизола у андрогинных и фемининных мужчин — на 51 и 27% соответственно. Однако во время психо-

эмоционального напряжения у маскулинных мужчин уровень кортизола в сыворотке увеличился в меньшей степени, чем у других лиц того же пола — всего на 10% (табл. 2).

У маскулинных мужчин также отмечалось снижение уровня андростендиона во время психоэмоциональной нагрузки (1,48 [1,37; 1,91] нг/мл в условиях психоэмоционального стресса и 3,11 [2,52; 3,20] нг/мл в функциональном покое), значения которого были при этом достоверно ниже, чем у лиц мужского пола с иными полоролевыми идентичностями ($p < 0,05$).

В исходном состоянии уровень кортизола у маскулинных женщин был достоверно ниже (273,0 [207,7; 382,4] нмоль/л), чем у андрогинных (478,2 [387,4; 555,2] нмоль/л) и фемининных (505,8 [284,8; 533,5] нмоль/л) ($p < 0,05$). В условиях психоэмоционального напряжения уровень кортизола значительно возрос у маскулинных женщин — на 135% (табл. 2).

Исследование уровня тестостерона, прогестерона, эстрадиола и андростендиона в сыворотке крови женщин проводилось с учетом нормативов по фазам менструального цикла (фолликулиновая фаза, овуляция, лютеиновая фаза). Уровни всех вышеперечисленных гормонов у женщин с разной полоролевой идентичностью не выходили за рамки референсных значений и достоверных различий между подгруппами как в фоновом состоянии, так и во время стресса не имели.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженность исследуемых психологических характеристик

была умеренной у всех женщин, независимо от их полоролевой идентичности. Что касается мужчин, то данные эксперимента показали большую устойчивость маскулинных мужчин в условиях психоэмоционального напряжения, которое они способны переживать без нарушения внутриличностного баланса, в отличие от мужчин с преобладанием фемининных свойств личности. Психоэмоциональный стресс вызывал значительное нарастание уровня кортизола у андрогинных обоего пола, а также у лиц, чья полоролевая идентичность была противоположна биологическому полу. При этом концентрации половых гормонов у мужчин и женщин с разной полоролевой идентичностью во все периоды проводимого исследования не выходили за рамки референсных показателей. Таким образом, можно утверждать, что полоролевая идентичность — сугубо психологический феномен, не зависящий от уровня половых гормонов.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин с преобладанием маскулинных свойств личности отмечались наиболее низкий уровень личностной тревожности и высокий уровень жизнестойкости и ее компонентов, что могло свидетельствовать о высокой способности личности к адекватному восприятию психоэмоциональной нагрузки.

2. У фемининных мужчин, маскулинных женщин и андрогинных обоего пола выявлено наиболее значительное возрастание

Таблица 1

Психологические особенности у испытуемых с разной полоролевой идентичностью

Психологические показатели	Мужчины			Женщины		
	1а подгруппа	1б подгруппа	1в подгруппа	2а подгруппа	2б подгруппа	2в подгруппа
Личностная тревожность	32 [30; 37]*	41 [32; 44]	44 [38; 51]	41 [36; 47]	45 [41; 54]	47 [42; 54]
Жизнестойкость	102 [96; 108]*	74 [61; 94]	91 [76; 98]	91 [57; 95]	72 [52; 83]	80 [65; 92]
Вовлеченность	41 [40; 45]*	31 [26; 33]	35 [26; 42]	38 [24; 40]	27 [22; 37]	31 [27; 37]
Контроль	38 [34; 45]*	26 [22; 32]	33 [29; 38]	29 [20; 36]	24 [19; 29]	28 [21; 33]
Принятие риска	21 [18; 23]	15 [13; 21]	18 [16; 21]	19 [15; 20]	15 [11; 18]	17 [12; 20]
Толерантность к неопределенности	48 [41; 57]	41 [39; 55]	44 [39; 53]	48 [41; 53]	46 [37; 55]	44 [39; 50]
Интолерантность к неопределенности	51 [39; 55]	61 [48; 64]	52 [42; 59]	52 [41; 57]	54 [41; 64]	54 [46; 59]

Примечание: * — межгрупповые достоверные различия, $p < 0,05$.

Таблица 2

Уровень кортизола в сыворотке крови испытуемых с разной полоролевой идентичностью в условиях покоя и стресса

Уровень кортизола в сыворотке крови, нмоль/л	Мужчины			Женщины		
	1а подгруппа	1б подгруппа	1в подгруппа	2а подгруппа	2б подгруппа	2в подгруппа
Исходный уровень	370,4 [318,6; 459,9]	447,4 [279,4; 493,6]	434,3 [253,2; 555,8]	273,0 [207,7; 382,4]*	363,1 [349,8; 639,9]	478,2 [387,4; 555,2]
Во время стресса	408,6 [299,3; 491,6]	683,4 [623,5; 797,2]**	559,8 [453,9; 626,6]	646,2 [615,5; 659,8]**	505,8 [284,8; 533,5]	688,9 [480,9; 849,5]

Примечание: * — межгрупповые достоверные различия, $p < 0,05$; ** — достоверные отличия по отношению к фоновым исследованиям, $p < 0,05$.

уровня кортизола в период психоэмоционального стресса, что отражало высокую активность гормональной регуляции эффекторных систем.

3. Уровни половых гормонов в сыворотке крови испытуемых достоверно не отличались у людей с разной полоролевой идентичностью и не выходили за рамки популяционных норм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонина А.С., Нухова М.В. Полоролевая идентичность личности. Гуманистическое наследие в культуре и образовании: материалы. Уфа; 2018: 120–3.
2. Горзий Т.С. Особенности адаптивного ответа у людей в зависимости от гендерной идентичности личности в условиях эмоционального стресса. Актуальные проблемы биомедицины — 2021: материалы XXVII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. СПб.; 2021: 41–2.
3. Денисенко М.Д. Индивидуальные механизмы развития эмоционального стресса у людей с разными типами кровообращения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2011.
4. Мирошнеченко А.В. Формирование полоролевой идентичности дошкольников в процессе полового воспитания. Дошкольное и начальное образование: проблемы, перспективы, инновации развития: материалы Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием). Сургут; 2015: 27–30.
5. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Белогурова Е.А. и др. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы при эмоциональном стрессе в зависимости от маскулинно-феминных свойств личности. Педиатр. 2018; 9(6): 51–6.
6. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д., Исакова А.В. Роль психофизиологических характеристик человека в развитии эмоционального стресса. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014; 6(2): 43–7.
7. Bem S.L. Gender schema theory: A cognitive account of sex typing. Psychological review. 1981; 88(4): 354–64.
8. Davy Z., Toze M. What is gender dysphoria? A critical systematic narrative review. Transgender health. 2018; 3(1): 159–69.
9. Dhejne C. et al. Mental health and gender dysphoria: A review of the literature. International review of psychiatry. 2016; 28(1): 44–57.
10. Esteban-Gonzalo S. et al. Exploring new tendencies of gender and health in university students. Archives of Women's Mental Health. 2021; 24(3): 445–54.
11. Turban J.L., Ehrensaft D. Research review: gender identity in youth: treatment paradigms and controversies. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2018; 59(12): 1228–43.
12. Zucker K.J. Adolescents with gender dysphoria: Reflections on some contemporary clinical and research issues. Archives of Sexual Behavior. 2019; 48(7): 1983–92.

REFERENCES

1. Afonina A.S., Nukhova M.V. Polorolevaya identichnost' lichnosti [Gender identity of a person]. Gumanisticheskoe nasledie v kul'ture i obrazovanii: materialy. Ufa; 2018: 120–3. (in Russian)
2. Gorziy T.S. Osobennosti adaptivnogo otveta u lyudey v zavisimosti ot gendernoy identichnosti lichnosti v usloviyakh emotsional'nogo stressa [The features of adaptative response of people under emotional stress according to their gender identity]. Aktual'nye problemy biomeditsiny — 2021: materialy XXVII Vserossiyskoy konferentsii molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem. Sankt-Peterburg; 2021: 41–2. (in Russian)
3. Denisenko M.D. Individual'nye mekhanizmy razvitiya emotsional'nogo stressa u lyudey s raznymi tipami krovoobrashcheniya [Individual mechanisms of the emotional stress development in people with different types of blood circulation]. Avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2011. (in Russian)
4. Miroshnechenko A.V. Formirovanie polorolevoy identichnosti doshkol'nikov v protsesse polovogo vospitaniya [Formation of gender identity of preschoolers during the process of sex education]. Doshkol'noe i nachal'noe obrazovanie: problemy, perspektivy, innovatsii razvitiya: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (s mezhdunarodnym uchastiem). Surgut; 2015: 27–30. (in Russian)
5. Nikolaev V.I., Denisenko N.P., Belogurova E.A. i dr. Osobennosti funktsionirovaniya serdechno-sosudistoy sistemy pri emotsional'nom stresse v zavisimosti ot maskulinno-feminnykh svoystv lichnosti [Features of cardiovascular system functioning under emotional stress in dependence of masculine-feminine personality traits]. Pediatr. 2018; 9(6): 51–6. (in Russian)
6. Nikolaev V.I., Denisenko N.P., Denisenko M.D., Isakova A.V. Rol' psihofiziologicheskikh harakteristik cheloveka v razvitiy jemotsional'nogo stressa [Role of human's psychophysiological characteristics in the development of emotional stress]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2014; 6(2): 43–7. (in Russian)
7. Bem S.L. Gender schema theory: A cognitive account of sex typing. Psychological review. 1981; 88(4): 354–64.
8. Davy Z., Toze M. What is gender dysphoria? A critical systematic narrative review. Transgender health. 2018; 3(1): 159–69.
9. Dhejne C. et al. Mental health and gender dysphoria: A review of the literature. International review of psychiatry. 2016; 28(1): 44–57.
10. Esteban-Gonzalo S. et al. Exploring new tendencies of gender and health in university students. Archives of Women's Mental Health. 2021; 24(3): 445–54.
11. Turban J.L., Ehrensaft D. Research review: gender identity in youth: treatment paradigms and controversies. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2018; 59(12): 1228–43.
12. Zucker K.J. Adolescents with gender dysphoria: Reflections on some contemporary clinical and research issues. Archives of Sexual Behavior. 2019; 48(7): 1983–92.



УДК 615.85+621.396.967+621.371.37+616.8-009.624+616-001.4
DOI: 10.56871/9283.2022.51.17.004

ВЛИЯНИЕ ЧАСТОТНО-МОДУЛИРОВАННОГО СИГНАЛА ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ НА АНАЛЬГЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КСИЛАЗИНА ПРИ ПОЛНОСЛОЙНЫХ РАНАХ КОЖИ НА ФОНЕ ПОЛИТРАВМЫ

© Евгений Владимирович Зиновьев^{1,2}, Андрей Александрович Попов², Денис Валерьевич Костяков^{1,3}, Марат Сергеевич Асадулаев², Илья Валерьевич Арцимович³, Олег Олегович Заворотний^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактная информация: Денис Валерьевич Костяков — к.м.н., научный сотрудник отдела термических поражений; доцент кафедры общей хирургии. E-mail: kosdv@list.ru

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. В экспериментальном исследовании проведена оценка влияния частотно-модулированного сигнала электрического поля (ЧМСЭП) на анальгезирующую активность ксилазина. Механическую политравму у 40 беспородных крыс обоего пола воспроизводили при помещении лабораторных животных в специальный вращающийся барабан со скоростью 40 оборотов в минуту на 30 минут. После 20 минут вращения грызунам наносились полнослойные раны кожи около 5% п.т. на спине с помощью скальпеля. Влияние воздействия частотно-модулированного сигнала электрического поля на анальгезирующую активность ксилазина осуществляли через 10 и 60 минут после его введения в дозе 20 мг/кг. Сравнение проводили с группой контроля — изолированное применение ксилазина в те же сроки у животных с аналогичными травмами. Установлено, что при совместном воздействии ксилазина и частотно-модулированного сигнала электрического поля отмечается повышение болевого порога спустя 10 и 60 минут, соответственно, на 40% ($p < 0,05$) и в 2 раза ($p < 0,01$). Аналогичный анальгезирующий эффект был выявлен при введении минимальной дозы обезболивающего вещества — 5 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности частотно-модулированного сигнала электрического поля как способа повышения анальгезирующей активности ксилазина как в среднетерапевтической, так и в минимальной дозировках. Результаты работы показывают необходимость дальнейшего изучения и возможности применения ЧМСЭП в повседневной клинической практике, в том числе в хирургии.

Ключевые слова: ксилазин; частотно-модулированный сигнал; анальгезия; полнослойные раны кожи; политравма.

INFLUENCE OF A FREQUENCY-MODULATED ELECTRIC FIELD SIGNAL ON THE ANALGESIC ACTIVITY OF XYLAZINE IN FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS ON THE BACKGROUND OF POLYTRAUMA

© Evgeniy V. Zinoviev^{1,2}, Andrey A. Popov², Denis V. Kostyakov^{1,3}, Marat S. Asadulaev², Ilya V. Artsimovich³, Oleg O. Zavorotniy^{1,3}

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Saint-Petersburg, Budapest str., 3, litas. A

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

Contact information: Denis V. Kostyakov — Candidate of Medical Sciences, Researcher, Department of Thermal Lesions; Associate Professor of the Department of General Surgery. E-mail: kosdv@list.ru

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

Abstract. In an experimental study, the effect of a frequency-modulated electric field signal (FMEFS) on the analgesic activity of xylazine was evaluated. Mechanical polytrauma in 40 outbred rats of both sexes was reproduced by placing laboratory animals in a special rotating drum at a speed of 40 rpm for 30 minutes. After 20 min minutes rotation rodents were inflicted with full-thickness skin wounds of about 5% b.f. on the back with a scalpel. The effect of the effect of a frequency-modulated electric field signal on the analgesic activity of xylazine was carried out 10 and 60 minutes after its administration at a dose of 20 mg/kg. The comparison was carried out with the control group — the isolated use of xylazine at the same time in animals with similar injuries. It was found that with the combined effect of xylazine and a frequency-modulated signal of the electric floor, an increase in the pain threshold was noted after 10 and 60 minutes, respectively, by 40% ($p < 0.05$) and 2 times ($p < 0.01$). A similar analgesic effect was found with the introduction of the minimum dose of the anesthetic substance — 5 mg/kg. The results obtained testify to the high efficiency of the frequency-modulated electric field signal, as a way to increase the analgesic activity of xylazine in medium therapeutic and minimal dosages. The results of the work show the need for further study and the possibility of using FMEFS in everyday clinical practice, incl. in surgery.

Key words: xylazine; frequency-modulated signal; analgesia; full-thickness skin wounds; polytrauma.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается улучшение лечения послеоперационного болевого синдрома благодаря более глубокому пониманию патофизиологии острой боли, разработке новых обезболивающих препаратов и методов их доставки [5, 10, 14]. Несмотря на значительный прогресс в этой области, оптимальным способом снижения болевой чувствительности, позволяющим обеспечивать раннюю мобилизацию и ускорение восстановления после органических дисфункций, вызванных хирургическим вмешательством, до сих пор не достигается традиционным однокомпонентным способом [6, 13]. В первую очередь это связано с большим количеством побочных эффектов при назначении высокой концентрации анальгетиков [2, 4]. Также не всегда при использовании однокомпонентной терапии удается достичь нужного эффекта среднетерапевтической дозировкой [15, 17]. Параллельно с длительным использованием обезболивающих препаратов растет и вероятность увеличения толерантности, что приводит к снижению анальгезирующей активности лекарственного средства [3]. Именно поэтому разрабатываются концепции сбалансированной и мультимодальной анальгезии, а также совокупное применение анальгетиков с физиотерапевтическими методами лечения [1, 7, 12].

Физические методы лечения болевого синдрома широко используются в различных клинических рекомендациях [18]. В международной классификации болезней (МКБ-10) представлено около двух тысяч заболеваний, при которых рекомендовано использование физиотерапевтических методов [16]. Так, в острую фазу применяют диадинамические токи, холодовой фактор и средневолновое облучение в эритемных дозах. Широкое применение нашло использование УВЧ-тера-

пии, транскраниальной электроанальгезии, местной дарсонвализации и интерференцтерапии в совокупности с назначением обезболивающих препаратов [18].

Одним из способов интра- и послеоперационного влияния на физиологические и типовые патологические процессы является метод частотно-модулированного сигнала электрического поля (ЧМСЭП). Ранее в исследовании была продемонстрирована эффективность его действия на полнослойные раны кожи у мелких лабораторных животных, в т.ч. совместно с применением антибактериальных препаратов и воздействием холодной плазмы атмосферного давления коронного разряда, что позволило повысить антимикробную активность мазей, усилить микроциркуляцию и регенеративную активность в ране [8, 9]. Данная работа свидетельствует о высокой эффективности предложенного метода в качестве стимулятора заживления ран, что аргументирует дальнейшее исследование частотно-модулированного сигнала электрического поля как способа повышения анальгезирующей активности обезболивающих препаратов [8, 11]. Актуальность исследования не вызывает сомнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние частотно-модулированного сигнала электрического поля на анальгетическую активность ксилази-на при полнослойных ранах кожи на фоне политравмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали 40 беспородных крыс обоего пола массой около 200 граммов и возрастом около 6 месяцев. Моделирование политравмы производилось путем



помещения животных в крутящийся барабан со скоростью 40 оборотов в минуту на 30 минут. После 20 минут грызунам формировали полнослойную рану общей площадью около 5% п.т. на спине с помощью скальпеля. Раны ушивались по краям. Проводился гемостаз. Параллельно до начала эксперимента производилось введение ксилазина в дозировках 5, 10 и 20 мг/кг. Эффективность определялась оценкой сжатия и вокализацией особей до эксперимента, после него, через 10 и 60 минут.

В качестве способа повышения анальгезирующей активности препарата применялся метод частотно-модулированного сигнала электрического поля низкой частоты в диапазоне от 40 до 500 Гц. Модуляция предложенных частот реализовывалась по амплитуде.

Для его генерации использовался физиотерапевтический прибор PHYSIOMED-Expert, Германия. Принцип действия прибора представлен на рисунке 1.

Эффективность предложенного метода производилась с помощью оценки вокализации крыс при использовании механического ноцицептивного раздражителя на фоне введения ксилазина в сравнении с группой контроля.

Статистическая обработка полученных данных производилась в программе SPSS Statistics 12.0.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента 40 лабораторных животных были разделены на четыре группы — совместное применение ксилазина в дозировках 5 и 10 мг/кг с частотно-модулированным сигналом электрического поля и изолированное применение анальгезирующего препарата в дозировках 10 и 20 мг/кг. Далее проведена оценка эффективности примененных методов. Результаты представлены в таблице 1 и на рисунке 2.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что использование частотно-модулированного сигнала электрического поля значительно повышает болевой порог у мелких лабораторных животных при получении политравмы.

Полученные данные, представленные в таблице 1, демонстрируют краткосрочный эффект максимальной дозировки анальгезирующего препарата на фоне воспроизводимой травмы у мелких лабораторных животных. На 10-й минуте исследования отмечается повышение обезболивающей активности

ксилазина на 32% ($p > 0,05$), при этом через 60 минут достигает лишь 15% ($p > 0,05$). При дозировке 10 мг/кг после моделирования полнослойной раны кожи на фоне политравмы анальгезирующий эффект практически соответствовал нулю.

При совместном использовании частотно-модулированного сигнала электрического поля со среднетерапевтической концентрацией ксилазина (10 мг/кг) при проведении эксперимента был отмечен выраженный анальгезирующий эффект.

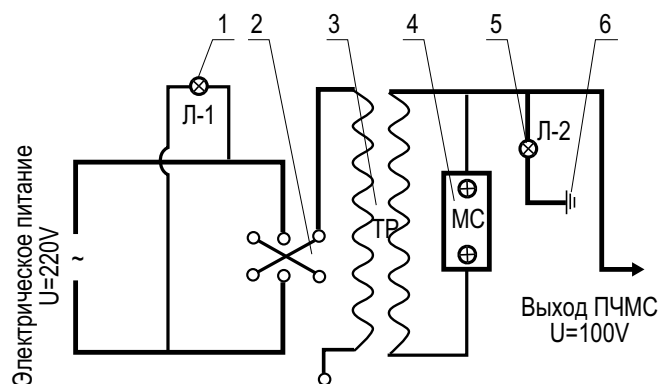


Рис. 1. Принцип действия прибора PHYSIOMED-Expert, генерирующего частотно-модулированный сигнал электрического поля: 1 — лампа 1; 2 — переход; 3 — трансформатор; 4 — микросхема; 5 — лампа 2; 6 — заземление

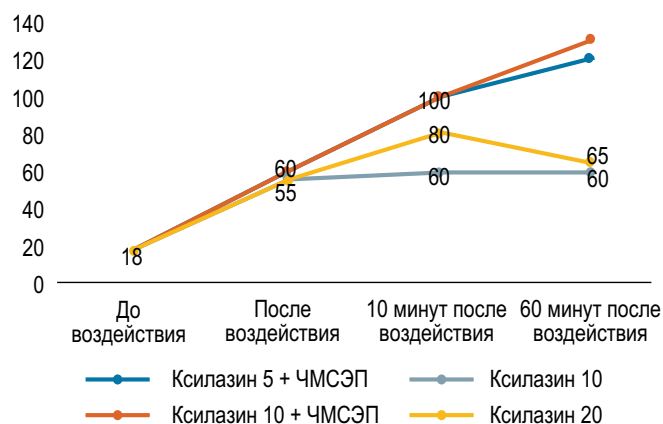


Рис. 2. Эффективность анальгезирующего эффекта частотно-модулированного сигнала электрического поля

Таблица 1

Эффективность анальгезирующего эффекта частотно-модулированного сигнала электрического поля

Анальгетики	Режим дозирования, мг/кг	Параметры сжатия и вокализации, мм рт.ст.			
		до воздействия	после воздействия	10' после введения	60' после введения
Ксилазин на фоне частотно-модулированного сигнала	5	18 ± 2	59 ± 6 ¹	100 ± 6 ^{1,2}	120 ± 11 ^{1,2}
	10	18 ± 1	60 ± 5 ¹	100 ± 7 ^{1,2}	130 ± 12 ^{1,2}
Ксилазин	10	19 ± 1	57 ± 5 ¹	60 ± 5 ¹	60 ± 5 ¹
	20	18 ± 1	55 ± 5 ¹	80 ± 5 ^{1,2}	65 ± 7 ¹

¹ — $p < 0,05$ сравнительно с данными до эксперимента; ² — $p < 0,05$ сравнительно с данными до введения ксилазина.

На 10-й и 60-й минутах отмечается усиление действия препарата на 40% ($p < 0,05$) и в 2,1 раза ($p < 0,01$) соответственно.

При снижении концентрации ксилазина до 5 мг/кг существенных различий в эффективности по сравнению с предыдущей группой в ходе всего эксперимента выявлено не было.

В результате проведенного исследования установлено, что при нанесении обширной раны мелкому лабораторному животному на фоне политравмы уже в первые часы констатируется достоверное увеличение порога болевой чувствительности — в 2,5–3 раза ($p < 0,05$). Изолированное применение анальгезирующего средства повышает порог вокализации спустя несколько минут после введения и достигает максимального эффекта через 60 минут. При этом совместное использование ксилазина с частотно-модулированным сигналом электрического поля позволило достичь достоверно выраженного анальгезирующего эффекта в зоне введения, а также снизить дозировку препарата со среднетерапевтической до минимальной. Учитывая результаты исследования, можно сделать вывод, что эффект от применения ЧМСЭП не является дозозависимым. Это позволяет снижать концентрацию и, как следствие, побочные эффекты препарата, не влияя на его эффективность.

ВЫВОДЫ

У мелких лабораторных животных при нанесении обширной раны на фоне политравмы в первые минуты, часы отмечается достоверное повышение порога болевой чувствительности. Применение препарата ксилазин с целью достижения анальгезии уже через 10 минут после травмы сопровождается снижением болевой чувствительности на 32%, при этом через час его эффективность снижается до 10%. При совместном использовании частотно-модулированного сигнала электрического поля и ксилазина как в среднестатистической (10 мг/кг), так и в минимальной (5 мг/кг) дозировках соответствовала высокому уровню анальгезирующей активности на 10-й и 60-й минутах — 40% и в 2 раза соответственно. Полученные данные демонстрируют необходимость дальнейшего клинического изучения и применения частотно-модулированного сигнала электрического поля как способа, потенцирующего действия анальгетиков в повседневной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баиров Г.А. Срочная хирургия детей. Руководство для врачей. СПб.: Питер Пресс; 1997.
2. Волчков В.А., Ковалев С.В., Кубынин А.Н. Современные аспекты послеоперационного обезболивания. Обзор литературы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018; 13(3): 245–70.
3. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли.

Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021; 11: 49. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-49.

4. Колесников Ю.А. Синдром хронической послеоперационной боли: где мы находимся в понимании генетических факторов риска, механизмов и фармакотерапии? Российский журнал боли. 2021; 19(3): 53–8.
5. Медведева Л.А., Загорюлько О.И. Этапность профилактики хронизации послеоперационной боли. Клинический эксперимент. Хирургический журнал им. Акад. Б.В. Петровского. 2016; 4: 77–84.
6. Мороз В.И., Наумов А.В., Ховасова Н.О. Роль комплексного препарата витаминов группы В, уридина и холина в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с падениями. Русский медицинский журнал. 2021; 29(5): 17–22.
7. Овечкин А.М. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии А.И. Салтанова. 2019; 4(9): 9–33.
8. Османов К.Ф. и др. Оценка эффективности применения коронного разряда низкотемпературной воздушной плазмы для лечения ожоговых ран в эксперименте. Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. 2019; 31–4.
9. Османов К.Ф., Зиновьев Е.В., Богданов С.Б. Воздушная плазма как физический метод улучшения лечения ожоговых ран. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 125–9.
10. Сычев Д.А., Морозова Т.Е., Шацкий Д.А., Ших Е.В. Эффективность и безопасность фармакотерапии послеоперационной боли в кардиохирургии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(3): 106–13.
11. Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х. Эндогенная интоксикация в хирургии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1990; 144(4): 3–8.
12. Яриков А.В. Нейромодуляция при лечении хронического болевого синдрома. Российский нейрохирургический журнал им. Профессора А.Л. Поленова. 2021; 13(2): 59–66.
13. Kandasamy R., Price T.J. The pharmacology of nociceptor priming. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015; 227: 15–37.
14. Maixner W. et al. Overlapping chronic pain conditions: Implications for diagnosis and classification. 2016; *Pain* 17: T93–107.
15. Navratilova E. et al. Sexual dimorphism in functional pain syndromes. *Science translational medicine.* 2021; 13(619). DOI: 10.1126/scitranslmed.abj7180.
16. Potvin S., Marchand S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain.* 2016; 157: 1704–10.
17. Tappe-Theodor A., Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents — Challenges and opportunities. *Eur. J. Neurosci.* 2014; 39: 1881–90.
18. Weiss J.E., MD Stinson J.N. Pediatric Pain Syndromes and Noninflammatory Musculoskeletal Pain. *Pediatric Clinics.* 2018; 65(4): 801–26.

REFERENCES

1. Bairov G.A. *Srochnaya khirurgiya detey. [Urgent surgery for children]. Rukovodstvo dlya vrachey. Sankt-Peterburg: Piter Press Publ.; 1997. (in Russian)*



2. Volchkov V.A., Kovalev S.V. Kubynin A.N. Sovremennyye aspekty posleoperatsionnogo obezbolivaniya (obzor literatury). [Modern aspects of postoperative analgesia]. Literature review. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina. 2018; 13(3): 245–70. (in Russian)
3. Kogoniya L.M., Novikov G.A., Orlova R.V. i dr. Prakticheskiye rekomendatsii po lecheniyu khronicheskogo bolevoogo sindroma u vzroslykh onkologicheskikh bol'nykh. [Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients]. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2021; 11: 49. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-49. (in Russian)
4. Kolesnikov Yu.A. Sindrom khronicheskoy posleoperatsionnoy boli: gde my nakhodimsya v ponimaniy geneticheskikh faktorov riska, mekhanizmov i farmakoterapii? [Chronic postoperative pain syndrome: where are we in understanding genetic risk factors, mechanisms and pharmacotherapy?] Rossiyskiy zhurnal boli. 2021; 19(3): 53–8. (in Russian)
5. Medvedeva L.A., Zagorul'ko O.I. Etapnost' profilaktiki khronizatsii posleoperatsionnoy boli. [Stages of prevention of chronic postoperative pain. Wedge. and experiment]. Klin. i eksperiment. Khir. Zhurn. im. Akad. B.V. Petrovskogo. 2016; 4: 77–84. (in Russian)
6. Moroz V.I., Naumov A.V., Khovasova N.O. Rol' kompleksnogo preparata vitaminov gruppy V, uridina i kholina v terapii khronicheskogo bolevoogo sindroma u patsiyentov s padeniyami. [The role of a complex preparation of B vitamins, uridine and choline in the treatment of chronic pain in patients with falls]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2021; 29(5): 17–22. (in Russian)
7. Ovechkin A.M. i dr. Posleoperatsionnoye obezbolivaniye. [Postoperative anesthesia]. Klinicheskiye rekomendatsii. Vestnik intensivnoy terapii A.I. Saltanova. 2019; 4(9): 9–33. (in Russian)
8. Osmanov K.F. i dr. Otsenka effektivnosti primeneniya koronnogo razryada nizektemperaturnoy vozduшной plazmy dlya lecheniya ozhogovykh ran v eksperimente. [Evaluation of the effectiveness of the use of a corona discharge of low-temperature air plasma for the treatment of burn wounds in the experiment]. Sovremennaya meditsina: novyye podkhody i aktual'nyye issledovaniya. 2019: 31–4. (in Russian).
9. Osmanov K.F., Zinov'yev Ye.V., Bogdanov S.B. Vozdushnaya plazma kak fizicheskiy metod uluchsheniya lecheniya ozhogovykh ran. [Air plasma as a physical method for improving the treatment of burn wounds]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(3): 125–9. (in Russian)
10. Sychev D.A., Morozova T.Ye., Shatskiy D.A., Shikh Ye.V. Effektivnost' i bezopasnost' farmakoterapii posleoperatsionnoy boli v kardiokhirurgii. [Efficacy and safety of pharmacotherapy for postoperative pain in cardiac surgery]. Kardiokhirurgiya i profilaktika. 2021; 20(3): 106–13. (in Russian)
11. Chalenko V.V., Kutushev F.KH. Endogennaya intoksikatsiya v khirurgii. [Endogenous intoxication in surgery]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 1990; 144(4): 3–8. (in Russian)
12. Yarikov A.V. Neyromodulyatsiya pri lechenii khronicheskogo bolevoogo sindroma. [Neuromodulation in the treatment of chronic pain syndrome]. Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. Professora A.L. Polenova. 2021; 13(2): 59–66. (in Russian)
13. Kandasamy R., Price T.J. The pharmacology of nociceptor priming. Handb. Exp. Pharmacol. 2015; 227: 15–37.
14. Maixner W. et al. Overlapping chronic pain conditions: Implications for diagnosis and classification. 2016; Pain 17: T93–107.
15. Navratilova E. et al. Sexual dimorphism in functional pain syndromes. Science translational medicine. 2021; 13(619). DOI: 10.1126/scitranslmed.abj7180.
16. Potvin S., Marchand S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. Pain. 2016; 157: 1704–10.
17. Tappe-Theodor A., Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents — Challenges and opportunities. Eur. J. Neurosci. 2014; 39: 1881–90.
18. Weiss J.E., MD Stinson J.N. Pediatric Pain Syndromes and Non-inflammatory Musculoskeletal Pain. Pediatric Clinics. 2018; 65(4): 801–26.

УДК 530.145+539.2+544.187+615.331+615.324+577.181.7+576.314
DOI: 10.56871/3461.2022.99.60.005

ТЕТА-ДЕФЕНЗИНЫ: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЕРОЯТНЫХ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МЕМБРАНАМИ МИКРООРГАНИЗМОВ

© Юрий Владимирович Дадали¹, Владимир Абдулович Дадали¹, Дмитрий Юрьевич Кормилец²,
Александр Юрьевич Терехов¹, Александр Тимурович Марьянович¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Александр Тимурович Марьянович — д.б.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии.
E-mail: atm52@mail.ru

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. Тета-дефензины — единственные циклические пептиды-антибиотики, продуцируемые в организме млекопитающих. Тета-дефензины активны против архей, бактерий, грибов, простейших, некоторых вирусов и даже токсинов, и свойства эти присущи именно циклической форме их молекулы. Выработка дефензинов представляет собой один из механизмов врожденного иммунитета, то есть является частью первой линии обороны макроорганизма. В данной статье мы приводим анализ квантово-химического расчета геометрии, распределения электронной плотности и параметров гидрофобности молекулы тета-дефензина, описываем ее физико-химические свойства и с этих позиций рассматриваем вероятные механизмы ее взаимодействия с мембранами микроорганизмов. Поперечный диаметр молекулы тета-дефензина позволяет ей проникать в поры, образуемые поринами в мембране бактерий. Три дисульфидных мостика придают молекуле тета-дефензина жесткость. Расстояния между этими мостиками таковы, что позволяют проникать сквозь формируемые ими пустоты (α , возможно, и сквозь стенку бактерии, в которую внедрилась молекула тета-дефензина) биогенным ионам как в свободном, так и в гидратированном состоянии, что должно привести к разрушению бактерии. Молекула тета-дефензина обладает весьма высоким дипольным моментом. Это увеличивает интенсивность диполь-дипольного взаимодействия между молекулами тета-дефензина, повышает их сродство друг к другу и может приводить к образованию комплексов этих молекул — по типу цепи или, что менее вероятно, лесенки. Тета-дефензины перспективны в качестве лекарственных антимикробных средств.

Ключевые слова: пептиды-антибиотики; дефензины; клеточные мембраны; микроорганизмы; квантово-химические расчеты.

THETA-DEFENSINS: QUANTUM-CHEMICAL ANALYSIS OF PROBABLE MECHANISMS OF INTERACTION WITH MEMBRANES OF MICROORGANISMS

© Yury V. Dadali¹, Vladimir A. Dadali¹, Dmitry Yu. Kormilets², Alexander Yu. Terekhov¹,
Alexander T. Maryanovich¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

Contact information: Alexander T. Maryanovich — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology.
E-mail: atm52@mail.ru

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022



Abstract. Theta-defensins are the only cyclic antibiotic peptides produced in the mammalian body. Theta-defensins are active against archaea, bacteria, fungi, protozoa, some viruses and even toxins, and these properties are inherent to the cyclic form of their molecule. The production of defensins represents one of the mechanisms of innate immunity, i.e. it is part of the first line of defense of the macroorganism. In this article, we present the analysis of quantum-chemical calculation of the geometry, electron density distribution and hydrophobicity parameters of the theta-defensin molecule, describe its physical and chemical properties and from these positions we consider the probable mechanisms of its interaction with the membranes of microorganisms. The transverse diameter of the theta-defensin molecule allows it to penetrate into the pores formed by porins in the bacterial membrane. Three disulfide bridges give the theta-defensin molecule rigidity. The distances between these bridges are such that they allow both free and hydrated biogenic ions to pass through the voids they form (and, possibly, through the bacterial wall into which the theta-defensin molecule has embedded), which should lead to the destruction of the bacteria. The theta-defensin molecule has a very high dipole moment. This increases the intensity of the dipole-dipole interaction between the theta-defensin molecules, increases their affinity to each other and can lead to the formation of complexes of these molecules — In a chain or, less likely, staircase type. Theta-defensins are promising as medicinal antimicrobial agents.

Key words: antibiotic peptides; defensins; cell membranes; microorganisms; quantum chemical analysis.

θ-Дефензины — единственные циклические пептиды-антибиотики, продуцируемые в организме животных (все прочие известные в настоящее время соединения такого рода создаются только микроорганизмами — бактериями и грибами — и только путем нерибосомального синтеза). Выработка дефензинов представляет собой один из механизмов врожденного иммунитета, то есть является частью первой линии обороны макроорганизма [11]. В обстановке назревающего кризиса в антибиотикотерапии дефензины привлекают все больший интерес исследователей.

θ-Дефензины активны против архей, бактерий, грибов, простейших, некоторых вирусов и даже токсинов, и свойства эти присущи именно *циклической* молекуле: если искусственно разорвать одну из связей Gly–Arg, то образуется «открытый» (линейный) θ-дефензин, имеющий в три раза меньшую антимикробную активность, чем его природный циклический аналог [7]. Циклическая форма θ-дефензинов

еще и удлиняет время их жизни, защищая от расщепления протеазами [3].

Схематически циклическая структура θ-дефензина макака-резуса RTD-1 представлена на рисунке 1.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЫ θ-ДЕФЕНЗИНА

Мы провели квантово-химические расчеты изолированной молекулы RTD-1 с целью оптимизации ее геометрии и оценки ее электронных и энергетических характеристик, а также параметров гидрофобности целой молекулы и ее фрагментов. Для этого был использован пакет прикладных программ Mopac-2016 (Stewart Computational Chemistry — SCC: Colorado Springs, CO, USA, 2016) и выбранная полуэмпирическая параметризация (ParametricMethod 3 — PM 3) на основе метода молекулярных орбиталей (linear combination of atomic orbitals of the Hartree — Fock or self-consistent field — LCAO SCF) с учетом всех валентных электронов молекулы и пренебрежения нулевым дифференциальным перекрытием. Мы определили также величины констант гидрофобности Ганша [4] $\log P$ с помощью стандартного пакета прикладных программ. Оптимизированная геометрия молекулярной структуры RTD-1 показана на рисунке 2.

На рисунке 2 видно, что циклическая молекула RTD-1 имеет сложную несимметричную конфигурацию с выраженной большой осью молекулы и по форме отдаленно напоминает ванну. Условное «дно» такой «ванны» представлено преимущественно гидрофобными фрагментами, в том числе тремя –S–S– связями (структурно не выраженными среди аминокислотных фрагментов). В концевых областях молекулы присутствуют боковые цепи остатков аргинина, которым свойственны большая пространственная мобильность, а также способность (в силу высокой основности) присоединять протон и приобретать положительный заряд даже в нейтральной среде [9].

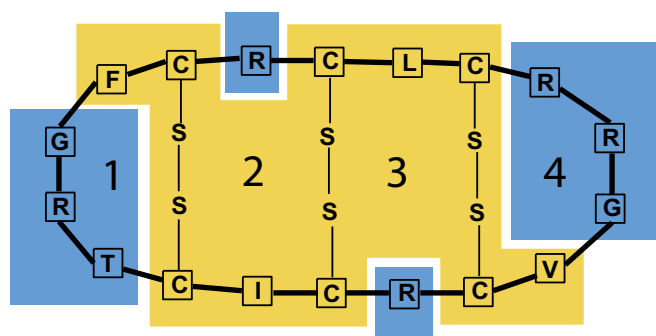


Рис. 1. Строение θ-дефензина макака-резуса RTD-1. Центральный гидрофобный ($\log P = +7,8$) и боковые гидрофильные ($\log P = -3,1$) фрагменты молекулы выделены желтым и голубым цветами соответственно. — S — S — — дисульфидные мостики, разделяющие молекулу на структурные полости, или пустоты, обозначенные на схеме как 1, 2, 3 и 4

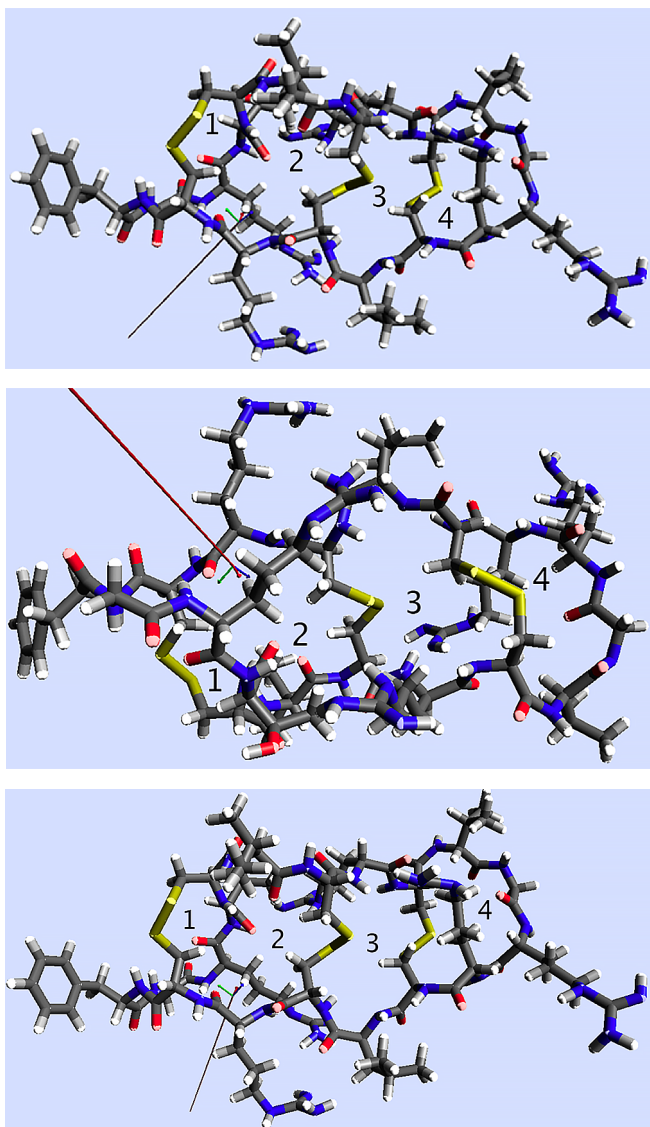


Рис. 2. Оптимизированная геометрия молекулярной структуры RTD-1.

Красная линия — расчетное направление вектора дипольного момента молекулы. Атомы обозначены цветами: черным — углерод, белым — водород, синим — азот, красным — кислород, желтым — сера дисульфидных мостиков цистиновых фрагментов —S—S—. Обозначения пустот, разделенных линиями дисульфидных мостиков, те же, что на рис. 1

В оптимизированной структуре молекулы хорошо выражены все четыре области, показанные на рис. 1 в виде «пустот». Размеры этих пустот представлены схематически на рисунке 3.

Размеры пустот в молекуле RTD-1 достаточно велики, если их сравнить с размерами некоторых биогенных ионов даже в гидратированном состоянии (табл. 1).

Видно, что диаметр гидратированных ионов меньше расчетных размеров пустот молекулы RTD-1. Именно поэтому транспорт катионов и анионов через эти отверстия в полярной молекуле RTD-1 может осуществляться достаточно эффективно в направлении или против силовых линий поля. Это позволяет предположить возможность агрегаций молекул

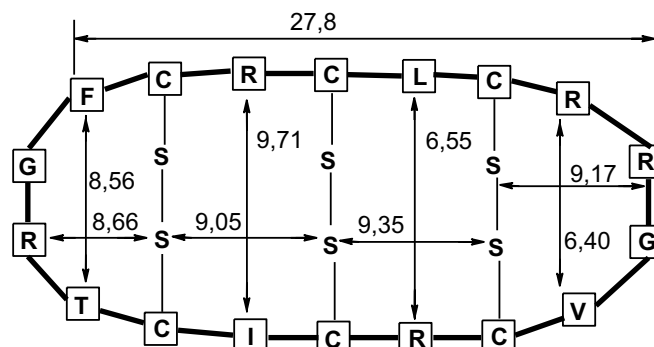


Рис. 3. Схематическое изображение и размеры (Å) оптимизированной структуры и пустот молекулы RTD-1

Таблица 1

Значения (Å) кристаллографических радиусов r_{cr} и диаметров d_{cr} некоторых ионов, а также их радиусов R_H и диаметров D_H в гидратированном состоянии

Ионы	r_{cr} , Å	d_{cr} , Å	R_H , Å	D_H , Å
Li ⁺	0,78	1,56	3,70	7,40
Na ⁺	0,98	1,96	3,30	6,60
K ⁺	1,33	2,66	2,66	5,32
NH ₄ ⁺	1,68	3,36	2,43	4,86
Ca ²⁺	0,99	1,98	4,20	8,40
Mg ²⁺	0,65	1,30	4,40	8,80
Zn ²⁺	0,74	1,48	4,40	8,80
Cl ⁻	1,81	3,62	2,28	4,56

θ-дефензинов, создающих ионные каналы для утечки ионов из микробной клетки. Через эти каналы возможен и перенос молекул воды и даже водных кластеров внутрь микробной клетки, что привело бы к ее набуханию и разрыву клеточной оболочки.

Полученные значения $\log P$ θ-дефензина свидетельствуют о довольно высокой суммарной гидрофильности молекулы ($\log P = -3,11$) и наличии фрагментов как гидрофильных с суммарным значением $\log P = -10,91$ (которые определяют сродство к полярным и заряженным частям мембран бактерий), так и гидрофобных — за счет гидрофобных аминокислот (их в молекуле 40%) (см. рис. 1) с суммарным значением $\log P = +7,8$, благодаря чему возможно связывание молекул RTD-1 и с гидрофобными областями мембран.

Полученные нами данные свидетельствуют об амфифильном характере молекулы θ-дефензина, однако с доминированием гидрофильных свойств. Амфифильный характер этих молекул, ассоциируемый с поверхностной активностью, позволяет предполагать и детергентный механизм деструктурирующего действия дефензинов на поверхностные липидные структуры бактерий и вирусов.

ДИПОЛЬ-ДИПОЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МОЛЕКУЛ θ-ДЕФЕНЗИНА

В ходе оптимизации геометрии молекулы RTD-1 мы обнаружили, что дипольный момент молекулы исключительно ве-

лик, а именно — 14,85 D (для сравнения, для молекулы воды этот показатель составляет 1,84 D). (Debye, дебай — единица измерения дипольного момента, численно равного величине $d = q \cdot l$ радиус-вектора d и направленного от центра тяжести отрицательного электрического заряда q к центру тяжести положительного заряда молекулы. $1 D \approx 3,33564095 \cdot 10^{-30}$ Кл·м или $0,20822678 e \cdot \text{Å}$, где e — заряд электрона.) Это — векторная величина, характеризующая асимметрию распределения частичных положительного и отрицательного зарядов в электрически нейтральной молекуле. Направление вектора d указывает на преимущественную локализацию частично положительного заряда во фрагменте, включающем мотив FGRTCI условного «дна» молекулы. Преимущественная локализация частично отрицательного заряда наблюдается ближе к центру молекулы, в области ориентированных «вверх» гидрофобных фрагментов с-S-S-группами. Для наглядности ориентация вектора дипольного момента RTD-1 может быть представлена в трехмерной системе координат: на плоскостях X-Y (рис. 4) и X-Z (рис. 5). В целом он ориентирован в направлении основной оси молекулы, но несколько в сторону мотива RTC и в то же время направлен вниз молекулы от более гидрофобного фрагмента с S-S-группами.

Можно полагать, что большая величина дипольного момента молекулы RTD-1, обуславливающая ее высокую полярность, существенно увеличивает интенсивность диполь-дипольного взаимодействия между молекулами RTD-1, увеличивает их сродство друг к другу и позволяет формирование комплексов этих молекул (рис. 6).

Учитывая ориентацию вектора дипольного момента, можно предположить формирование блоков от центра тяжести частично отрицательных заряженных фрагментов молекулы к частично положительным (по типу лесенки): каждая следующая молекула примыкает к частично отрицательно заряженному фрагменту предыдущей молекулы своим противоположным, т.е. положительно заряженным фрагментом (рис. 7).

Молекулы RTD-1 либо их блоки могут электростатически взаимодействовать с заряженными гидрофильными структурами клеточных стенок бактерий, а гидрофобные области молекул RTD-1 — с гидрофобными областями бактериальной стенки. Из квантово-химических расчетов следует, что высокоосновная амидиновая группировка аргининовых остатков а в молекуле RTD-1 протонируется в нейтральной среде с делокализацией заряда, что формирует положительно заряженные области — и в отдельных молекулах, и в молекулярных блоках.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ θ -ДЕФЕНЗИНОВ С ОБОЛОЧКАМИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Мембраны бактерий заряжены отрицательно из-за наличия в их составе анионных липидов — фосфатидилглицеролов (phosphatidylglycerols) и кардиолипина (cardiolipin) [9]. Молекулы θ -дефензина в соответствии с направленностью вектора дипольного момента распознают отрицательно

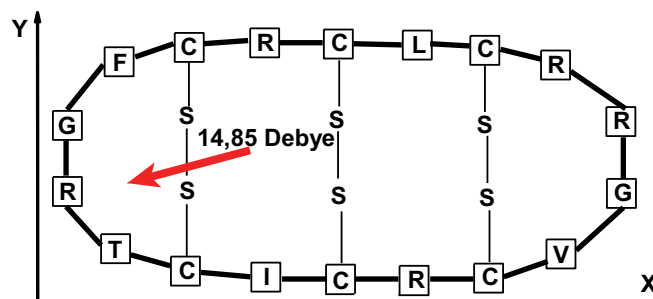


Рис. 4. Приблизительная ориентация дипольного момента в проекции молекулы RTD-1 на плоскость X-Y (схематическое изображение в трехмерной системе координат)

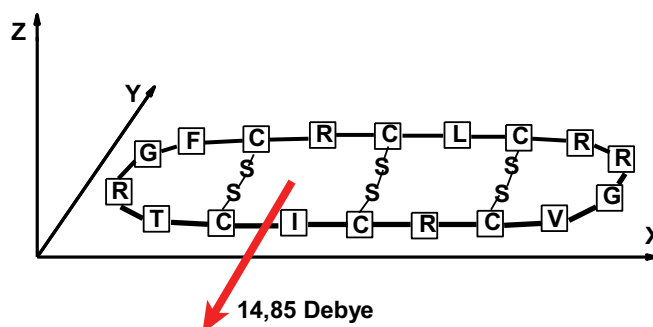


Рис. 5. Приблизительная ориентация дипольного момента в проекции молекулы RTD-1 на плоскость X-Z (схематическое изображение в трехмерной системе координат)

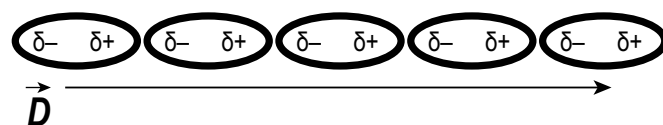


Рис. 6. Схема блоков молекул RTD-1 (по типу цепи) на основе межмолекулярного диполь-дипольного взаимодействия и направление вектора \vec{D} дипольного момента

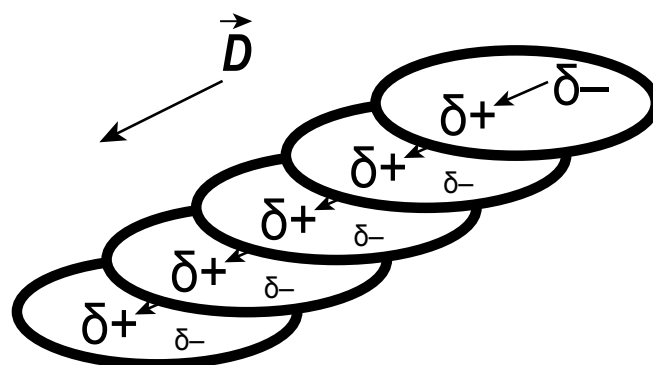


Рис. 7. Схема формирования «лесенки» из молекул-диполей RTD-1

заряженные поверхности микроорганизмов по механизму электростатического или «диполь-дипольного» взаимодействия [7, 9].

У грамположительных бактерий над фосфолипидным бислоем мембраны имеется оболочка, содержащая до 40 молекулярных слоев пептидогликана [8] — гидрофильного

соединения и мишени для многих антибиотиков. Нельзя исключить возможность проникновения θ -дефензинов вглубь мембраны до пептидогликана, а он способен пропускать сквозь себя молекулы массой до 50–60 кДа, то есть значительно более крупные, чем молекулы θ -дефензинов, масса которых составляет примерно 2 кДа.

С пептидогликанами в клеточной стенке грамположительных бактерий прочно связаны тейхоевые и липотейхоевые кислоты, которые представляют собой полианионную структуру с 40–45 отрицательно заряженными фосфатными группами в молекуле, ориентированными наружу. Естественно предположить возможность взаимодействия этих структур с дипольными структурами θ -дефензинов, в том числе и с их блоками. Электростатическое взаимодействие молекул-диполей RTD-1 с заряженными полианионными структурами липотейхоевых кислот термодинамически выгодно. Положительно заряженные фрагменты молекул RTD-1 могут многоцентрово взаимодействовать с отрицательно заряженными, ориентированными наружу «антеннами» на поверхности клеточных стенок грамположительных бактерий, тем самым блокировать их и приводить бактерии к гибели.

Стенка грамотрицательных бактерий состоит из двух мембран — клеточной (внутренней) и наружной. Между ними расположен слой пептидогликана, однако он значительно (почти в 40 раз) более тонкий, чем у грамположительных бактерий. Наружная мембрана связана со слоем пептидогликана при помощи липопротеинов, N-концы которых связаны с жирными кислотами, а C-концы — с пептидогликаном. Во внешней мембране имеются белки-порины [8].

Можно предположить взаимодействие RTD-1 с внутренней отрицательно заряженной частью коровых полисахаридов и полярных головок фосфолипидов на внешней стороне наружной мембраны. Гидрофильные липополисахариды внешней части наружной мембраны не представляют препятствий для проникновения молекул RTD-1 вплоть до заряженного слоя коровых полисахаридов и полярных головок фосфолипидов. Этот слой может быть атакован молекулами-диполями θ -дефензинов, что приведет к блокированию антигенов-липополисахаридов.

Белки-порины образуют в стенке бактерий заполненные водой поры [2, 5, 10], диаметр которых в большинстве случаев составляет 15 Å [6]. Размеры молекулы RTD-1 таковы (рис. 3), что проникновение внутрь бактериальной клетки сквозь поры мембраны более вероятно в том случае, если молекулы RTD-1 объединятся по типу цепи, а не лесенки.

Пассивная диффузия антибиотика в пору может заблокировать прохождение по ней ионных токов и тем самым нарушить жизнедеятельность бактерии [10]. Уместно предположить, что молекула θ -дефензина, имеющая в поперечнике менее 10 Å, способна проникать сквозь такие поры внутрь клетки и там осуществлять свое разрушающее действие. Вариантом является ситуация, когда блоки молекул θ -дефензина, проникая в пору, закупоривают ее и нарушают

естественные функции микроорганизма, например, инфлюкс питательных веществ и/или эффлюкс метаболитов.

Некоторые микроорганизмы, такие как *Listeria monocytogenes* — факультативный патоген, проникают внутрь клеток макроорганизма, затем перфорируют их мембраны и выходят в межклеточное пространство. Дефензины блокируют этот процесс [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геометрию молекулы θ -дефензина можно аппроксимировать как эллипсоид вращения, из полюсов которого выступают положительно заряженные амидиновые группы аргинина, что способствует электростатическому связыванию молекулы с анионной поверхностью оболочки бактерии.

Площадь гидрофильных частей молекулы θ -дефензина лишь немногим превышает площадь гидрофобных частей. Гидрофобные части поверхности молекулы θ -дефензина позволяют ей взаимодействовать с более глубокими (гидрофобными) слоями стенки бактерии.

Поперечный диаметр молекулы θ -дефензина позволяет ей проникать в поры, образуемые белками-порины в мембране бактерий. Три дисульфидных мостика придают молекуле θ -дефензина жесткость. Расстояния между этими мостиками таковы, что позволяют проникать сквозь формируемые ими пустоты (а, возможно, и сквозь стенку бактерии, в которую внедрилась молекула θ -дефензина) биогенным ионам как в свободном, так и в гидратированном состоянии, что должно привести к разрушению бактерии.

Молекула θ -дефензина обладает очень высоким дипольным моментом. Это увеличивает интенсивность диполь-дипольного взаимодействия между молекулами θ -дефензина, повышает их сродство друг к другу и может приводить к образованию комплексов этих молекул — по типу цепи или, что менее вероятно, лесенки.

θ -Дефензины перспективны для изучения и применения в качестве лечебных антимикробных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnett E., Lehrer R.I., Pratikhya P. et al. Defensins Enable Macrophages to Inhibit the Intracellular Proliferation of *Listeria Monocytogenes*. *Cell Microbiol.* 2011; 13(4): 635–51. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2010.01563.x.
2. Ceccarelli M., Ruggerone P. Physical Insights into Permeation of and Resistance to Antibiotics in Bacteria. *Curr Drug Targets.* 2008; 9: 779–88. DOI: 10.2174/138945008785747770.
3. Conibear A.C., Chaousis S., Durek T. et al. Approaches to the Stabilization of Bioactive Epitopes by Grafting and Peptide Cyclization. *Biopolymers.* 2016; 106(1): 89–100. DOI: 10.1002/bip.22767.
4. Connolly M.Y. How Medicinal Chemists Learned About Log P. *J Comput Aided Mol Des.* 2018; 32(8): 809–19. DOI: 10.1007/s10822-018-0127-9.



5. Delcour A.H. Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1794: 808–16. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.11.005.
6. Galdiero S., Falanga A., Cantisani M. et al. Microbe-host Interactions: Structure and Role of Gram-negative Bacterial Porins. *Curr Protein Pept Sci*. 2012; 13(8): 843–54. DOI: 10.2174/138920312804871120.
7. Kormilets D.Y., Polyakovskiy A.D., Dadali V.A., Maryanovich A.T. Antibiotic Peptides. *J Evol Biochem Physiol*. 2019; 55(4): 269–76. DOI: 10.1134/S0022093019040021.
8. Madigan M.T., Martinko J.M. *Brock Biology of Microorganisms* (11th ed.). Pearson Prentice Hall. 2006.
9. Wang G., Mishra B., Epan R.F., Epan R.M. High-Quality 3D Structures Shine Light on Antibacterial, Anti-Biofilm and Antiviral Activities of Human Cathelicidin LL-37 and its Fragments. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1838: 2160–72. DOI: 10.1016/j.bbamem.2014.01.016.
10. Winterhalter M., Ceccarelli M. Physical Methods to Quantify Small Antibiotic Molecules Uptake into Gram-Negative Bacteria. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 95(Pt A): 63–7. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.05.006.
11. Xu D., Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity. *Front Immunol*. 2020; 11: 764. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00764.
2. Ceccarelli M., Ruggerone P. Physical Insights into Permeation of and Resistance to Antibiotics in Bacteria. *Curr Drug Targets*. 2008; 9: 779–88. DOI: 10.2174/138945008785747770.
3. Conibear A.C., Chaousis S., Durek T. et al. Approaches to the Stabilization of Bioactive Epitopes by Grafting and Peptide Cyclization. *Biopolymers*. 2016; 106(1): 89–100. DOI: 10.1002/bip.22767.
4. Connolly M.Y. How Medicinal Chemists Learned About Log P. *J Comput Aided Mol Des*. 2018; 32(8): 809–19. DOI: 10.1007/s10822-018-0127-9.
5. Delcour A.H. Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1794: 808–16. DOI: 10.1016/j.bbapap.2008.11.005.
6. Galdiero S., Falanga A., Cantisani M. et al. Microbe-host Interactions: Structure and Role of Gram-negative Bacterial Porins. *Curr Protein Pept Sci*. 2012; 13(8): 843–54. DOI: 10.2174/138920312804871120.
7. Kormilets D.Y., Polyakovskiy A.D., Dadali V.A., Maryanovich A.T. Antibiotic Peptides. *J Evol Biochem Physiol*. 2019; 55(4): 269–76. DOI: 10.1134/S0022093019040021.
8. Madigan M.T., Martinko J.M. *Brock Biology of Microorganisms* (11th ed.). Pearson Prentice Hall. 2006.
9. Wang G., Mishra B., Epan R.F., Epan R.M. High-Quality 3D Structures Shine Light on Antibacterial, Anti-Biofilm and Antiviral Activities of Human Cathelicidin LL-37 and its Fragments. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1838: 2160–72. DOI: 10.1016/j.bbamem.2014.01.016.
10. Winterhalter M., Ceccarelli M. Physical Methods to Quantify Small Antibiotic Molecules Uptake into Gram-Negative Bacteria. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 95(Pt A): 63–7. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.05.006.
11. Xu D., Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity. *Front Immunol*. 2020; 11: 764. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00764.

REFERENCES

1. Arnett E., Lehrer R.I., Pratikhya P. et al. Defensins Enable Macrophages to Inhibit the Intracellular Proliferation of *Listeria Monocytogenes*. *Cell Microbiol*. 2011; 13(4): 635–51. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2010.01563.x.
10. Winterhalter M., Ceccarelli M. Physical Methods to Quantify Small Antibiotic Molecules Uptake into Gram-Negative Bacteria. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 95(Pt A): 63–7. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.05.006.
11. Xu D., Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity. *Front Immunol*. 2020; 11: 764. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00764.

УДК 614.2+004.021+303.4+393+616.5-001.17-08-089.168.8
DOI: 10.56871/3263.2022.65.45.006

ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

© Евгений Владимирович Зиновьев^{1,3}, Денис Валерьевич Костяков^{1,2}, Олег Олегович Заворотний^{1,2}, Александр Владимирович Семиглазов¹, Тамара Зауровна Гогохия¹, Диана Халипаевна Халипаева¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Олег Олегович Заворотний — ассистент кафедры общей хирургии. E-mail: o.zavorotniy@hotmail.com

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. В работе приведен исторический обзор методов прогнозирования вероятности летального исхода у пациентов с тяжелой ожоговой травмой. Основными критериями для постановки прогноза на протяжении долгого времени служили показатели возраста и площади ожога. Ввиду простоты вычислений и относительно удовлетворительных результатов, до сих пор в повседневной практике комбустиологов используются такие способы, как правило Ваух и индекс Frank. Однако данные методы не учитывают основные звенья патогенеза ожоговой болезни, в связи с чем продолжают поиски способа прогнозирования летального исхода. Применение шкал SOFA, APACHE II, III, IV, SAPS для оценки витальных функций у тяжелообожженных позволяет выполнить относительный прогноз, основываясь на оценке общего состояния пациентов без учета особенностей течения ожоговой травмы. Показано, что использование отобранных информативных показателей лабораторной и инструментальной диагностики совместно со статистическим анализом, методами логистической регрессии позволит достичь высоких результатов в прогнозировании летального исхода, а также приведет к индивидуальной коррекции качественного и количественного состава интенсивной терапии и выбору сроков раннего хирургического лечения для каждого пациента с тяжелой ожоговой травмой.

Ключевые слова: летальный исход; логистическая регрессия; ожог; ожоговая болезнь; прогнозирование.

TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF METHODS FOR PREDICTING THE OUTCOME OF BURN DISEASE

© Evgeniy V. Zinoviev^{1,3}, Denis V. Kostyakov^{1,2}, Oleg O. Zavorotniy^{1,2}, Alexander V. Semiglazov¹, Tamara Z. Gogohiya¹, Diana H. Halipaeva¹

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Saint-Petersburg, Budapest str., 3, litas. A

² Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Oleg O. Zavorotniy — Assistant of the Department of General Surgery. E-mail: o.zavorotniy@hotmail.com

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

Abstract. The paper provides a historical review of methods for predicting the likelihood of death in patients with severe burn injury. The main criteria for making a forecast for a long time were indicators of age and area of the burn. Due to the simplicity of calculations and relatively satisfactory results, methods such as the Baux rule and the Frank index are still used in the daily practice of combustiologists. However, these methods do not take into account the main links in the pathogenesis of burn disease, and therefore the search for a way to predict a lethal outcome continues. The use of the SOFA, APACHE II, III, IV, SAPS scales for assessing vital functions in severely burned patients makes



it possible to perform a relative prognosis based on an assessment of the general condition of patients without taking into account the peculiarities of the course of burn injury. It is shown that the use of selected informative indicators of laboratory and instrumental diagnostics, together with statistical analysis, logistic regression methods, will allow achieving high results in predicting mortality, and will also lead to an individual correction of the qualitative and quantitative composition of intensive care and the choice of the timing of early surgical treatment for each a patient with severe burn injury.

Key words: lethal outcome; logistic regression; burns; burn disease; prediction.

Ожоговый травматизм на протяжении десятилетий остается важной медико-социальной проблемой [12]. Несмотря на высокие достижения в интенсивной терапии ожоговой болезни, внедрение ранней хирургической тактики с использованием современных подходов и инструментария, а также применением биомедицинских клеточных продуктов, летальность при таких травмах остается на высоком уровне и составляет 7,9% в РФ по состоянию на 2020 год [7]. Оценка тяжести травмы позволяет обеспечить возможности углубленной оценки физиологических резервов организма с учетом возраста и коморбидного фона, подбора количественного и качественного состава инфузионной терапии, сроков и объемов хирургических вмешательств [1–3, 16]. Прогнозирование летального исхода у пациентов с ожоговой болезнью на ранних этапах их госпитализации определяет возможности лечебно-профилактического учреждения в плане оказания эффективной помощи, обосновывает маршрутизацию и необходимость перевода пациента в региональные и федеральные ожоговые центры с учетом действующего порядка оказания медицинской помощи по профилю хирургия-комбустиология [5, 7, 12].

Развитие методов статистической обработки данных, компьютеризации и искусственного интеллекта повышает актуальность и необходимость поиска новых взаимосвязей между факторами патогенеза ожоговой травмы в плане создания совершенной модели прогнозирования летального исхода [2, 31].

Изучение возможностей прогнозирования неблагоприятного течения ожоговой болезни было начато еще в начале XX века, когда в 1902 году St. Weidenfeld оценивал два основных фактора, влияющих на исход: возраст и общую площадь ожога [8, 32]. Изучение данных показателей длительное время было основополагающим и нашло отражение в ряде созданных прогностических моделей, в том числе в 1961 году общеизвестного правила Baux [14]. Данный индекс позволяет выделить три основные группы пациентов: с благоприятным прогнозом, вероятностью летальности в 50% и пациентов с неблагоприятным исходом. Учитывая удобства и скорость расчета, данный прогностический метод быстро вошел в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ожоговой травмой. В 1979 году M. Stern и B.A. Waisbren в исследовании выборки из 3285 пациентов продемонстрировали точную прогностическую оценку данной модели у пациентов старше 20 лет [30]. Авторы указывали на высокую эффективность данного метода у лиц пожилого возраста и снижение

точности расчета пропорционально уменьшению возраста. Правило Baux неоднократно было апробировано и подтверждено на больших выборках пациентов с ожоговой травмой, в результате данная модель прогнозирования исторически является первой общепризнанной и эффективной [21, 26].

Вопрос о влиянии наличия и тяжести ингаляционной травмы на исход ожоговой болезни впервые был углубленно изучен В.Е. Zawacki и соавторами в 1979 году [33]. Они определили прямую зависимость повышения вероятности летального исхода с увеличением общей площади ожогов, возраста и сопутствующим термохимическим поражением трахеобронхиального дерева. Авторами в прогностических моделях предложено использовать три предиктивных фактора: возраст, общая площадь ожога, наличие ингаляционной травмы [17, 34].

В 1960 году H. Frank разработал простую формулу прогнозирования летального исхода: сумма общей площади ожога и произведение процента глубокого поражения кожи на три. Анализируя результаты лечения тяжелообожженных, автор предложил разделять пациентов на 4 группы в зависимости от количества полученных баллов при расчете: меньше 30 единиц — благоприятный прогноз; 30–60 единиц — относительно благоприятный прогноз; 61–90 единиц — сомнительный прогноз; 90 единиц и более — неблагоприятный прогноз. В результате исследования появился новый прогностический индекс, который продемонстрировал точные результаты при прогнозировании летального исхода при ожоговой болезни [17]. Главное отличие, которым обладает данный метод в прогнозировании и повышает его эффективность, — это разделение ожогов на поверхностные и глубокие [22, 29].

В 1982 году Mostafa El Soud и соавторы разработали Abbreviated burn severity index (индекс ABSI), который включал в себя следующие параметры: пол, возраст, общую площадь ожогов и процент глубокого поражения, наличие ингаляционной травмы [20]. В этом же году группа исследователей во главе с С.С. Berry в Сан-Диего (США) разработала модель, которая включала, помимо представленных предикторов, еще и расу, пол, наличие сопутствующих заболеваний, этиологический фактор получения ожогов и их локализацию, ряд лабораторных показателей крови (параметры клинического, биохимического анализов крови, газового состава артериальной крови), признаки эмоциональных нарушений или психических заболеваний. В процессе изучения данных моделей было выявлено, что такие параметры, как раса и пол, не влияют на

летальность. Этиологический фактор и сопутствующие заболевания также не выявили статистически значимых отличий с целью прогноза. Полученные данные позволили заключить, что наиболее прогностичными оказались показатели процента глубокого поражения и наличия ожогов лица совместно с ингаляционной травмой. Исследователи также подтвердили, что увеличение возраста пациента положительно коррелирует с повышением вероятности летального исхода. Авторы приходят к выводу, что создание индекса тяжести поражения возможно только при общей стандартизации методов обследования пациента с ожоговой травмой. Основными факторами для прогнозирования можно считать площадь и глубину ожогов, ингаляционную травму и возраст тяжелообожженного [11, 13].

В 1984 году В.А. Петрухин и соавторы предложили метод прогноза с включением 17 параметров: возраста, общей площади ожога, процента глубокого поражения, наличия шока, результатов оценки сознания, частоты дыхательных движений, наличия хрипов, частоты пульса, уровня артериального давления и субъективных факторов (общее состояние, тургор кожи, напряжение пульса, характер I тона сердца на верхушке и II тона на легочной артерии, характер дыхания и др.). Авторы установили, что из всех выбранных параметров наиболее значимыми в прогнозировании летального исхода у пациентов с ожоговой травмой остаются возраст, площадь и глубина ожога, а также наличие ингаляционной травмы [23].

В 1992 году А.С. Bhatia и В.Н. Mukherjee исследовали взаимосвязь локализации ожогов, подразделяя их на 11 зон с вероятностью летального исхода. В результате они пришли к выводу, что значительную прогностичность имеет величина общей площади ожоговой травмы. Эффективность метода возрастает при сочетании с возрастом, процентом глубокого ожога, пола и т.д. Точность модели оценивалась в 79% правильного результата [18].

В 1996 году J. Coste и соавторы проанализировали историю болезни большой выборки обожженных с двумя основными параметрами: возраст пациентов старше 50 лет и общая площадь ожога. Авторы пришли к выводу, что их модель обладает высокой степенью предиктивности, однако учитывает лишь определенную выборку тяжелообожженных, связанную с возрастом [19].

В 1998 году Ryan и соавторы провели ретроспективный анализ результатов лечения более 1000 пациентов с включением в модель трех показателей с использованием логистической регрессии: возраста, общей площади ожогов более 40% и наличия ингаляционной травмы. В ходе исследования модель показала высокую предиктивность, что было также доказано в 2004 году углубленным исследованием данного метода N. Brussalares и соавторами [28].

В 2008 году McGwin и соавторы провели многоцентровое исследование когорты из 68 661 пациента с ожоговой травмой, при этом использовался следующий набор параметров: возраст, общая площадь ожога, наличие ингаляционной травмы, пневмонии и сопутствующих заболеваний. Разработан-

ный индекс показал высокую эффективность в прогнозировании летального исхода, авторы повторно подтвердили, что дополнение к формуле таких параметров, как пол и раса, не приводят к повышению предиктивности модели. А. Hussain в 2013 году в своей обзорной работе указывает на необходимость более углубленного анализа результатов применения данного метода [21, 24].

В 2009 году группа исследователей из Бельгии (Belgian Outcome of Burn Injury, BOBI) повторно провела исследование группы из 5000 пациентов с использованием уже общепринятых на тот момент параметров: возраст, общая площадь ожога, наличие ингаляционной травмы. В результате ими была доказана высокая эффективность и прогностичность такого метода. Однако (в отличие от индекса Ryan) данный способ прогноза учитывал ингаляционную травму как основной фактор. В этом же году было проведено исследование под руководством D.B. Lumenta, которое показало превосходство в эффективности правила Vaux над моделями Ryan и ABSI в точности постановки прогноза [15, 23].

В 2009 году А.В. Матвиенко предложил метод прогноза исхода ожоговой болезни, основанный на пробит-анализе с использованием таких предикторов, как возраст и общая площадь ожога. Им создана простая и удобная таблица расчета летальности обожженных в процентах с высокой степенью точности [9].

Наряду с предложенными способами, в качестве прогностических шкал для пациентов с ожоговой болезнью использовались известные ранее APACHE II, III, IV, SAPS, SOFA. Несмотря на включенные параметры, связанные с острыми физиологическими нарушениями у пациента, наличием хронических заболеваний и интоксикаций, при их использовании исключаются из внимания параметры, отражающие патогенез ожоговой травмы. Учитывая высокие результаты, показанные в ходе исследования, возможно сделать вывод о необходимости включения новых факторов при разработке прогностической модели у тяжелообожженных [4, 10, 13, 25, 27].

В 2015 году N. Stylianou и соавторы провели большой сравнительный анализ способов прогноза исхода ожоговой болезни методами логистической регрессии с машинным обучением (искусственная нейронная сеть, машина опорных векторов, случайные леса и наивный байесовский метод) с использованием популяционного реестра когорт случаев в Англии и Уэльсе. В качестве подтверждения использовали прогностическую оценку площади под кривой (ROC-анализ), чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности и индекса Юдена. В результате проведенного исследования было выявлено, что все методы обладали сопоставимыми дискриминационными способностями, сходной чувствительностью, специфичностью и положительной прогностической ценностью. Хотя некоторые методы машинного обучения незначительно превосходили по эффективности логистическую регрессию, различия редко были статистически значимыми и клинически существенными. Случайные леса как алгоритм машинного обучения, статистически зна-

чимо превосходили логит-модель по высокой положительной прогностической ценности и разумной чувствительности. В заключении авторы сделали вывод, что нейронные сети более эффективны в прогнозировании летального исхода, при этом логистическая регрессия создает оптимальное сочетание производительности и интерпретируемости [34].

С вхождением в повседневную практику реаниматологов и комбустиологов новых информативных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также стандартизации методов обследования пациентов с ожоговой травмой при поступлении становится возможным использование дополнительных факторов для построения логистической регрессии с целью создания новой модели прогнозирования летального исхода у тяжелообожженных.

В 2020 году нами была разработана модель логистической регрессии прогнозирования летального исхода у тяжелообожженных [6]. В ходе исследования были выделены 62 показателя: возраст, общая площадь ожога и процент глубокого поражения, ингаляционная травма, наличие отравления этанолом и углекислым газом, показатели давления, пульса, частоты дыхания и температуры тела, клинический и биохимический анализы крови, параметры коагулограммы, газовый состав крови, концентрация лактата, а также объемы инфузионной терапии, диуреза и энтерального введения жидкости в первые трое суток. В процессе построения модели были выделены основные 18 факторов, которые предоставили возможность создания высокоточного метода прогнозирования: возраст, площадь глубокого ожога, температура тела, концентрация сегментоядерных нейтрофилов, общего белка мочевины, креатинина и лактата в крови, FiO_2 , pH мочи, содержание лейкоцитов и белка в моче, диурез в первые, вторые и третьи сутки, объем выпитой воды в первые сутки и инфузии в третьи сутки. При оценке данного метода с проведением ROC-анализа и построением четырехпольной таблицы сопряженности было выявлено, что эффективность при прогнозировании летального исхода составляет 87%, а при благоприятном течении ожоговой болезни — 93% соответственно [6].

Нами также был проведен сравнительный анализ новой модели с такими методами, как правило Ваух, индекс Frank и модель пробит-анализа Матвиенко с помощью построения четырехпольных таблиц сопряженности. В ходе исследования было выявлено, что существующие ранее индексы обладают высокой точностью в прогнозировании благоприятного течения ожоговой болезни 80–90% и сомнительной эффективностью — при летальном исходе 40–60%, соответственно. Дополнительным фактором, подвергающим сомнению использование данных моделей, является отсутствие основных факторов, отражающих патогенез ожоговой травмы и влияние проводимой инфузионной терапии в первые сутки стационарного лечения.

Тенденции развития моделей прогнозирования летального исхода у пациентов с ожоговой травмой напрямую зависят как от возможностей лечебно-профилактических учреждений,

так и от создания новых диагностических методов исследования и модификаций тактики лечения. Использование новых методов статистического анализа и машинного обучения позволяет совершенствовать и ускорять процессы прогнозирования, выводя данное направление на новый уровень. Несмотря на то что основными факторами в прогнозировании летального исхода у тяжелообожженных всегда будут выступать площадь и глубина ожога, необходимо продолжать исследовать новые взаимосвязи в патогенезе ожоговой травмы и проведенном лечении, и их влиянии на исход заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: ЭЛБИ; 2010.
2. Алексеев А.А. Заседание профильной комиссии по комбустиологии Минздрава России совместно с Пленумом Общероссийской общественной организации «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов» [Электронный ресурс]. Электрон. текстовые дан. М.: [б.и.]; 2020. Режим доступа: http://combustiolog.ru/news_site/zasedaniya-profil-noj-komissii-po-kombustiolologii, свободный.
3. Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. Педиатр. 2017; 8(2): 62–7. DOI: 10.17816/PED8262-67.
4. Вагнер Д.О., Шлык И.В., Юрина В.Н. Факторы риска эрозивно-язвенного поражения желУДКа и двенадцатиперстной кишки у пострадавших с тяжелой термической травмой. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016; 13(2): 13–20.
5. Васильев А.Г., Дергунов А.В., Дергунов А.А. и др. Особенности регуляции нейроэндокринных и гуморальных процессов у пострадавших с обширными ожогами. Russian Biomedical Research. 2018; 3(4): 13–6.
6. Заворотный О.О., Зиновьев Е.В., Костяков Д.В. Возможности прогнозирования летального исхода тяжелообожженных на основе методов регрессионного анализа. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2020; 179(5): 21–9. <https://DOI.org/10.24884/0042-4625-2020-179-5-21-29>.
7. Матвиенко А.В. Оптимальные модели прогнозирования исхода ожогов. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020; 2: 235–40.
8. Матвиенко А.В., Плотников С.А., Шиндяпин С.В. Модель прогноза исхода ожоговой травмы на основе пробит-анализа. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2006; 4: 50–3.
9. Матвиенко А.В., Чмырев И.В., Петрачков С.А. Определение тяжести состояния обожженных с помощью координатных сеток вероятности летального исхода. Скорая медицинская помощь. 2013; 1: 34–43.
10. Мензул В.А., Ковалев А.С., Смелая Т.В. и др. Клиническое наблюдение критического ожога пламенем. Russian Biomedical Research. 2019; 4(3): 17–24
11. Петрухин В.А. и др. Прогноз летальности обожженных с использованием базы данных комбустиологической информации.

- Материалы 5-й Респ. науч. конференции «Патогенез и лечение острых периодов ожоговой болезни». Киев. 1984: 13.
12. Яхьяева Э.Б. Общая характеристика термических поражений. Теория и практика модернизации научной деятельности в условиях цифровизации. Воронеж. 2021: 192–4.
 13. Bartels P. et al. The ABSI is dead; long live the ABSI — reliable prediction of survival in burns with a modified Abbreviated Burn Severity Index. *Burns*. 2020; 46(6): 1272–9.
 14. Baux S. et al. Burns in the elderly. *Burns*. 1989; 15: 239–40.
 15. Belgian Outcome Burn Injury Study Group. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *British Journal of Surgery*. 2009; 96:111–7.
 16. Bergquist M. et al. The time-course of the inflammatory response to major burn injury and its relation to organ failure and outcome. *Burns*. 2019; 45(2): 354–63.
 17. Berry C.C., Wachtel T.L., Frank H.A. An analysis of factors which predict mortality in hospitalized burn patients. *Burns*. 1982; 9: 38–45.
 18. Bhatia A.S., Mukherjee B.N. Predicting survival in burned patients. *Burns*. 1992; 18: 368–72.
 19. Coste J., Wasserman D., Venot A. Predicting mortality in adult burned patients: methodological aspects of the construction and validation of a composite ratio scale. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996; 49: 1125–31.
 20. Forster N.A. et al. 30 years later-Does the ABSI need revision. *Burns*. 2011; 37: 958–63.
 21. Hussain A., Choukairi F., Dunn K. Predicting survival in thermal injury: A systematic review of methodology of composite prediction models. *Burns*. 2013; 39(5): 835–50.
 22. Jaskille A.D. et al. Outcomes from burn injury-should decreasing mortality continue to be our compass. *Clinics in Plastic Surgery*. 2009; 36: 701–8.
 23. Lumenta D.B., et al. Mortality and morbidity among elderly people with burns — evaluation of data on admission. *Burns*. 2008; 34: 965–74.
 24. McGwin Jr.G. et al. Improving the ability to predict mortality among burn patients. *Burns*. 2008; 34: 320–7.
 25. Moore E.C. et al. A simple tool for mortality prediction in burns patients: APACHE III score and FTSA. *Burns*. 2010; 36: 86–91.
 26. Moyer C.A. Aging and mortality from thermal injury. *Gerontology*. 1954; 9(4): 456–64.
 27. Pantet O. et al. Comparison of mortality prediction models and validation of SAPS II in critically ill burns patients. *Annals of Burn and Fire Disasters*. 2016; 29(2):123–9.
 28. Ryan C.M. et al. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 338: 349–62.
 29. Sheppard N.N. et al. The Belgian severity prediction model compared to other scoring systems in a burn intensive care population. *Burns*. 2010; 36: 1320–1.
 30. Stern M., Waisbren B.A. Comparison of methods of predicting burn mortality. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 1979; 13: 201–4.
 31. Stylianou N. et al. Mortality risk prediction in burn injury: Comparison of logistic regression with machine learning approaches. *Burns*. 2015; 41(5): 925–34.
 32. Weidenfeld St. Ueber der Verbrennungstod. Abhängigkeit des Verbrennungstodes von der Größe der verbrannten Hautfläche. *Arch. Dermatol. und Syphilis*. 1902; 61: 33–56.
 33. Zawacki B.E., Azen S.P., Imbus S.H., Chang Y.T. Multifactorial probit analysis of mortality in burned patients. *Ann Surg*. 1979; 189: 1–5.
 34. Zöch G. et al. Comparison of prognostic indices for burns and assessment of their accuracy. *Burns*. 1992; 18: 109–12.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Gordeyev V.I. Otsenochnyye i prognosticheskiye shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy. [Evaluation and prognostic scales in critical care medicine]. Sankt-Peterburg: ELBI Publ.; 2010. (in Russian)
2. Alekseyev A.A. Zasedaniye profil'noy komissii po kombustologii Minzdrava Rossii sovmestno s Plenumom Obshcherossiyskoy obshchestvennoy organizatsii «Ob»yedeneniye kombustologov «Mir bez ozhogov» [Elektronnyy resurs]. Elektron. tekstovyye dan. Moskva: [b.i.]; 2020. Rezhim dostupa: http://combustiolog.ru/news_site/zasedaniya-profil-noj-komissii-po-kombustologii_svbodnyy. (in Russian)
3. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenochnoy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga. [Correction of hepatic dysfunction on the model of an extensive deep burn]. *Pediatr*. 2017; 8(2): 62–7. DOI: 10.17816/PED8262-67 (in Russian)
4. Vagner D.O., Shlyk I.V., Yurina V.N. Faktory riska erozivno-yazvennogo porazheniya zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u postradavshikh s tyazhelyo termicheskoy travmoy. [Risk factors for erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum in patients with severe thermal injury]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016; 13(2): 13–20. (in Russian)
5. Vasil'yev A.G., Dergunov A.V., Dergunov A.A. i dr. Osobnosti regulyatsii neyroendokrinnyykh i gumoral'nykh protsessov u postradavshikh s obshirnymi ozhogami. [Features of the regulation of neuroendocrine and humoral processes in patients with extensive burns]. *Russian Biomedical Research*. 2018; 3(4): 13–6. (in Russian)
6. Zavorotniy O.O., Zinov'yev Ye.V., Kostyakov D.V. Vozmozhnosti prognozirovaniya letalnogo iskhoda tyazhelooobzhhennykh na osnove metodov regressionnogo analiza. [Possibilities of predicting the lethal outcome of severely burned patients based on regression analysis methods]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2020; 179(5): 21–9. <https://DOI.org/10.24884/0042-4625-2020-179-5-21-29> (in Russian)
7. Matveyenko A.V. Optimal'nyye modeli prognozirovaniya iskhoda ozhogov. [Optimal models for predicting the outcome of burns]. *Vestnik rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2020; 2: 235–40. (in Russian)
8. Matveyenko A.V., Plotnikov S.A., Shindyapin S.V. Model' prognoza iskhoda ozhogovoy travmy na osnove probit-analiza. [A model for predicting the outcome of a burn injury based on probit analysis]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2006; 4: 50–3. (in Russian)
9. Matveyenko A.V., Chmyrev I.V., Petrachkov S.A. Opredeleniye tyazhesti sostoyaniya obozhzhennykh s pomoshch'yu koordinatnykh



- setok veroyatnosti letal'nogo iskhoda. [Determining the severity of the condition of those burned using coordinate grids of the probability of a lethal outcome]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. 2013; 1: 34–43. (in Russian)
10. Menzul V.A., Kovalev A.S., Smelaya T.V. i dr. Klinicheskoye nablyudeniye kriticheskogo ozhoga plamenem. [Clinical observation of a critical burn with a flame]. *Russian Biomedical Research*. 2019; 4(3): 17–24. (in Russian)
 11. Petrukhin V.A. i dr. Prognoz letal'nosti obozhzhennykh s ispol'zovaniyem bazy dannykh kombustiologicheskoy informatsii. [Forecast of lethality of burn patients using a database of combustiological information]. *Materialy 5-y Resp. nauch. konferentsii «Patogenez i lecheniye ostrykh periodov ozhogovoy bolezni»*. Kiyev. 1984: 13. (in Russian)
 12. Yakh'yayeva E.B. Obshchaya kharakteristika termicheskikh porazheniy. [General characteristics of thermal lesions]. *Teoriya i praktika modernizatsii nauchnoy deyatel'nosti v usloviyakh tsifrovizatsii*. Voronezh. 2021: 192–4. (in Russian)
 13. Bartels P. et al. The ABSI is dead; long live the ABSI — reliable prediction of survival in burns with a modified Abbreviated Burn Severity Index. *Burns*. 2020; 46(6): 1272–9.
 14. Baux S. et al. Burns in the elderly. *Burns*. 1989; 15: 239–40.
 15. Belgian Outcome Burn Injury Study Group. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *British Journal of Surgery*. 2009; 96:111–7.
 16. Bergquist M. et al. The time-course of the inflammatory response to major burn injury and its relation to organ failure and outcome. *Burns*. 2019; 45(2): 354–63.
 17. Berry C.C., Wachtel T.L., Frank H.A. An analysis of factors which predict mortality in hospitalized burn patients. *Burns*. 1982; 9: 38–45.
 18. Bhatia A.S., Mukherjee B.N. Predicting survival in burned patients. *Burns*. 1992; 18: 368–72.
 19. Coste J., Wasserman D., Venot A. Predicting mortality in adult burned patients: methodological aspects of the construction and validation of a composite ratio scale. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996; 49: 1125–31.
 20. Forster N.A. et al. 30 years later-Does the ABSI need revision. *Burns*. 2011; 37: 958–63.
 21. Hussain A., Choukairi F., Dunn K. Predicting survival in thermal injury: A systematic review of methodology of composite prediction models. *Burns*. 2013; 39(5): 835–50.
 22. Jaskille A.D. et al. Outcomes from burn injury-should decreasing mortality continue to be our compass. *Clinics in Plastic Surgery*. 2009; 36: 701–8.
 23. Lumenta D.B. et al. Mortality and morbidity among elderly people with burns — evaluation of data on admission. *Burns*. 2008; 34: 965–74.
 24. McGwin Jr.G. et al. Improving the ability to predict mortality among burn patients. *Burns*. 2008; 34: 320–7.
 25. Moore E.C. et al. A simple tool for mortality prediction in burns patients: APACHE III score and FTSA. *Burns*. 2010; 36: 86–91.
 26. Moyer C.A. Aging and mortality from thermal injury. *Gerontology*. 1954; 9(4): 456–64.
 27. Pantet O. et al. Comparison of mortality prediction models and validation of SAPS II in critically ill burns patients. *Annals of Burn and Fire Disasters*. 2016; 29(2):123–9.
 28. Ryan C.M. et al. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 338: 349–62.
 29. Sheppard N.N. et al. The Belgian severity prediction model compared to other scoring systems in a burn intensive care population. *Burns*. 2010; 36: 1320–1.
 30. Stern M., Waisbren B.A., Comparison of methods of predicting burn mortality. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 1979; 13: 201–4.
 31. Stylianou N. et al. Mortality risk prediction in burn injury: Comparison of logistic regression with machine learning approaches. *Burns*. 2015; 41(5): 925–34.
 32. Weidenfeld St. Ueber der Verbrennungstod. Abh ngigkeit des Verbrennungstodes von der gr sse der verbrannten Hautflache. *Arch. Dermatol. und Syphilis*. 1902; 61: 33–56.
 33. Zawacki B.E., Azen S.P., Imbus S.H., Chang Y.T. Multifactorial probit analysis of mortality in burned patients. *Ann Surg*. 1979; 189: 1–5.
 34. Zöch G. et al. Comparison of prognostic indices for burns and assessment of their accuracy. *Burns*. 1992; 18: 109–12.

УДК 547.466+616-092+616.153.478.6+618.2/3+616.16-005.6+577.164.16/17
DOI: 10.56871/1453.2022.70.70.007

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ГОМОЦИСТЕИНА В ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

© Андрей Глебович Васильев, Ксения Владимировна Морозова, Татьяна Викторовна Брус, Михаил Маркович Забежинский, Алефтина Алексеевна Кравцова, Лев Дмитриевич Балашов, Анна Валентиновна Васильева, Сарнг Саналович Пюрвеев, Анна Николаевна Косова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Татьяна Викторовна Брус — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: bant.90@mail.ru

Поступила: 09.11.2021

Одобрена: 17.01.2022

Принята к печати: 14.03.2022

Резюме. На сегодняшний день имеется большое количество публикаций о гипергомоцистеинемии (Ггц) и роли повышенных концентраций гомоцистеина (Гц) в патологии. Повышенный уровень Гц в плазме крови является фактором риска развития ряда патологических расстройств. В настоящем обзоре основное внимание уделяется роли Ггц у различных групп населения, особенно в условиях риска (беременность, младенчество, старость), а также его значимости в качестве маркера и этиологического фактора заболеваний в этих возрастных группах. Во время беременности уровни Гц были исследованы в связи с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, таких как малый размер для гестационного возраста при рождении, преэклампсия, повторные аборт, низкий вес при рождении или ограничение внутриутробного роста. В педиатрических популяциях уровни Гц важны не только для сердечно-сосудистых, почечных заболеваний и ожирения. Наиболее интересные данные касаются изучения повышенных уровней Гц при расстройствах аутистического спектра, синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Наконец, важное внимание уделяется основным патологиям пожилых людей (сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, остеопороз). На метаболизм Гц влияют витамины группы В, которые и были предложены в качестве методов коррекции для снижения уровня Гц. Однако клинические исследования не пришли к единому мнению об эффективности витаминных добавок в отношении снижения уровня Гц и улучшения патологического состояния, особенно у пожилых пациентов с явными патологиями. Следует подчеркнуть важность новых экспериментальных проектов, ориентированных на индивидуальную изменчивость в патогенезе Ггц.

Ключевые слова: гомоцистеин; беременность; гипергомоцистеинемия; тромбоз; витамин В₁₂; фолиевая кислота.

THE ROLE OF HOMOCYSTEIN METABOLIC DISORDERS IN PATHOLOGICAL PROCESSES

© Andrey G. Vasiliev, Kseniya V. Morozova, Tatyana V. Brus, Mikhail M. Zabezhinskij, Alefina A. Kravcova, Lev D. Balashov, Anna V. Vasilieva, Sarng S. Pyurveev, Anna N. Kosova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Tatiana V. Brus — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunopathology. E-mail: bant.90@mail.ru

Received: 09.11.2021

Revised: 17.01.2022

Accepted: 14.03.2022

Abstract. To date, there is a large number of publications on hyperhomocysteinemia (HHcy) and the role of elevated homocysteine concentrations (Hcy) in pathology. Increased level of Hcy in blood plasma is a risk factor for the development of a number of pathological disorders. This review focuses on the role of Hcy in various population groups, especially in risk conditions (pregnancy, infancy, old age), as well as its significance as a marker and etiological factor of diseases in these age groups. During pregnancy, Hcy levels have been investigated in connection with an increased risk of

adverse pregnancy outcomes, such as small size for gestational age at birth, preeclampsia, repeated abortions, low birth weight or restriction of intrauterine growth. In pediatric populations, Hcy levels are important not only for cardiovascular diseases, obesity and kidney diseases, but the most interesting data relate to the study of elevated Hcy levels in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder. Finally, the main attention is paid to the main pathologies of the elderly (cardiovascular and neurodegenerative diseases, osteoporosis). The metabolism of Hcy is influenced by B vitamins, and have been proposed as correction methods to reduce the level of Hcy. However, clinical studies have not come to a consensus on the effectiveness of vitamin supplements in reducing the level of Hcy and improving the pathological condition, especially in elderly patients with obvious pathologies. It should be emphasized the importance of new experimental projects focused on intra-individual variability as a supplement to typical experimental projects and the study of interactions between various factors in the pathogenesis of Hcy.

Key words: homocysteine; pregnancy; hyperhomocysteinemia; thrombosis; vitamin B₁₂; folic acid.

Гомоцистеин (Гц) — это небелковая тиолсодержащая аминокислота, эндогенно высвобождаемая в качестве побочного продукта реакций трансметилирования метионина. Гц является промежуточным продуктом при метаболизме аминокислот метионина и цистеина. Гипергомоцистеинемия (Ггц) используется как прогностический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессирования инсульта, скрининга врожденных ошибок метаболизма метионина, а также может указывать на дефицит витаминов группы В. Две органические системы, в которых Гц оказывает наиболее вредное воздействие, — это сердечно-сосудистая и нервная системы. В плазме 99% Гц связывается с белками, включая цистеин и цистеинилглицин по дисульфидным связям, и только 1% находится в свободной восстановленной форме. Нормальный уровень Гц колеблется от 5 до 15 мкмоль/л, в то время как слегка повышенный уровень составляет от 15 до 30 мкмоль/л, умеренный — от 30 до 100 мкмоль/л, а значение более 100 мкмоль/л классифицируется как тяжелая Ггц. Уровень Гц может быть повышен за счет дефектного метаболизма метионина, обусловленного генетическими дефектами транскрипции ферментов, ответственных за метаболизм Гц, или дефицитом кофакторов, участвующих в этих путях, таких как витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота. Влияние Ггц на здоровье человека было впервые описано в середине XX века Килмером С. Маккалли. С тех пор многие эпидемиологические отчеты указывали, что Ггц ассоциируется с несколькими клиническими состояниями, в то время как контролируемый уровень Гц в группе высокого риска ассоциируется с улучшением физического и психического здоровья. Он рассматривается Американской ассоциацией сердца как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также инсульта и инфаркта миокарда. Он индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, включает экспрессию молекул адгезии, адгезию лейкоцитов, окислительный стресс и снижение биодоступности оксида азота как у человека, так и у экспериментальных животных. В состоянии Ггц активируется NFκB — транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию различных генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. Кроме того, наблюдалось заметное увеличение провоспа-

лительных цитокинов и снижение регуляции противовоспалительных цитокинов. У пациентов с Ггц подтверждающие данные свидетельствуют о том, что развитие Гц-ассоциированных сосудистых заболеваний может быть предотвращено поддержанием нормального уровня Гц. Однако, несмотря на снижение уровня Ггц, клиническая картина патофизиологических состояний, вызванных повышенным уровнем Гц, может быть необратимой при определенных состояниях.

Эпидемиологические исследования установили, что повышенный уровень Гц (важного промежуточного звена в метаболизме фолата, витамина В₁₂ и одного углерода) связан с плохим здоровьем, включая болезни сердца и мозга. Более ранние исследования показали, что у пациентов с тяжелой Ггц, впервые выявленной в 1960-х годах, наблюдаются неврологические и сердечно-сосудистые нарушения, а также преждевременная смерть из-за сосудистых осложнений. Хотя Гц считается небелковой аминокислотой, исследования за последние 2 десятилетия привели к открытию связанного с белком метаболизма Гц и механизмов, с помощью которых Гц может стать компонентом белков. Гц-содержащие белки теряют свою биологическую функцию и приобретают цитотоксические, провоспалительные, проатеротромботические и проневропатические свойства, что может объяснять различные фенотипы заболевания, связанные с Гц [18, 44].

Выявлена связь между Ггц и воспалением как у человека, так и на экспериментальных моделях. Патогенные уровни циркулирующего Гц вовлечены в индукцию воспалительных детерминант, включая экспрессию молекул клеточной адгезии, адгезию лейкоцитов, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и снижение биодоступности оксида азота. Кроме того, высокие уровни Гц были обнаружены при различных воспалительных заболеваниях, таких как воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит и псориаз. Ггц также сообщалось о клинических расстройствах, связанных с воспалительными состояниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и хронические заболевания почек. Устранение Ггц или уменьшение воспаления является перспективным вмешательством для смягчения повреждений, при старческих заболеваниях, таких как диабетическая

ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация и болезнь Альцгеймера [5, 29]. В последние годы было также показано, что повышенный уровень Гц в плазме крови тесно связан с риском развития рака. Обсуждаются также будущие клинические перспективы [7, 8, 13].

Используя Гц в качестве биомаркера, мы можем предотвращать и диагностировать многие заболевания. Гц связана с различными сосудистыми заболеваниями, такими как ишемический инсульт, неврологические расстройства, диабет, рак легких и колоректальный рак, заболевания, связанные с дисфункцией почек, и витилиго.

МЕТАБОЛИЗМ ГОМОЦИСТЕИНА

Гц метаболизируется в почках и печени, тогда как в поджелудочной железе и тонком кишечнике происходит его транссульфурация. В организме человека почти 3% Гц свободно циркулируют, остальная часть присутствует в связанной форме с другими молекулами или в дисульфидной форме. Общий Гц плазмы — это сумма циркулирующих молекул Гц либо в восстановленной, либо в окисленной форме. Большая часть Гц (около 98–99%) в своей дисульфидной форме быстро окисляется, реагируя с другими молекулами, содержащими свободную тиольную группу, такую как альбумин (белоксодержащий свободный цистеин), а оставшаяся существует в восстановленной форме. Циркуляция Гц в нашем организме регулируется путями транссульфурации и реметилирования, а также реабсорбцией в почках.

Помимо синтеза белка, цистеин используется в синтезе глутатиона, важного клеточного антиоксиданта. В противном случае окисление атома серы цистеина в сульфат в дальнейшем происходит через ряд ферментативных реакций, и большая его часть выводится в виде неорганического сульфата с мочой. Альтернативно, Гц реметилируется до метионина либо 5-метилтетрагидрофолатом, либо бетаином в качестве донора метила. В первом случае метилкобаламинсодержащая метионинсинтаза катализирует перенос метила из 5-метилтетрагидрофолата в Гц и образует метионин и тетрагидрофолат. Эта реакция, которая происходит почти во всех клетках, включает образование связанного с ферментом метилкобаламина. На этом этапе метаболизм Гц биохимически связан с внутриклеточным метаболизмом фолиевой кислоты. Бетаинзависимое реметилирование перерабатывает Гц в метионин с помощью нефолатных метильных доноров и фермента бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы. Она экспрессируется главным образом в печени и почках и использует бетаин (триметилглицин) в качестве донора метила.

Внутриклеточная концентрация Гц находится под жестким контролем. Как уже упоминалось, накопление Гц потенциально может нарушить жизненно важные реакции трансметилирования. Оптимальная концентрация Гц в клетках поддерживается или восстанавливается путем фолат-зависимого реметилирования. Исключение составляют клетки печени и почек, которые также могут полагаться на фолатнезависимые

пути реметилирования и транссульфурации. Кроме того, клетки также могут экспортировать Гц для поддержания его оптимального внутриклеточного уровня. Однако механизмы, регулирующие экспорт Гц, до конца не изучены. Тем не менее был предложен механизм, включающий удаление восстановленной формы Гц (со свободной тиоловой группой) во внеклеточный компартмент. Отдельный механизм, по-видимому, отвечает за импорт окисленных дисульфидных форм Гц в клетки (рис. 1). В плазме большая часть Гц находится в дисульфидной форме, так как восстановленный Гц быстро окисляется, реагируя со свободными тиолсодержащими молекулами (включая небольшие тиоловые молекулы, такие как Гц или цистеин, и белки со свободными цистеинами, такими как альбумин). Лишь незначительная часть Гц плазмы остается в восстановленной форме. Широко используемым биохимическим параметром для мониторинга Гц является общий Гц плазмы, который включает в себя сумму всех циркулирующих молекул Гц как в восстановленной, так и в окисленной форме.

Неблагоприятные эффекты Гц достигаются действием нескольких различных механизмов, таких как гиперактивация N-метил-D-аспартатных рецепторов, активация толл-подобного рецептора 4, нарушение регуляции Ca^{2+} -каналов, повышение активности никотинамидадениндинуклеотид-фосфат-оксидазы и последующее увеличение продукции активных форм кислорода; повышение активности синтазы оксида азота и последующее нарушение синтеза оксида азота и активных форм кислорода. Повышенная продукция реактивных форм при Гц связана с повышенной экспрессией ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 и молекулу внутриклеточной адгезии-1. Все эти механизмы способствуют возникновению таких заболеваний, как атеросклероз и связанные с ним осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, аневризма аорты), а также болезнь Альцгеймера и эпилепсия. Этот обзор содержит доказательства, подтверждающие причинную роль Гц в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств нервной системы [19].

Избыток циркулирующего Гц удаляется тремя альтернативными путями: реметилирование Гц до метионина метильной группой, пожертванной либо метил-тетрагидрофолатом, либо бетаином, и транссульфурация Гц до цистеина, который затем может быть использован для синтеза универсального клеточного антиоксиданта глутатиона. Дисбаланс любого из вышеперечисленных путей приводит к накоплению Гц, и очень трудно понять, какой из путей отвечает за Гц в отдельном случае. Соответственно, комбинированная добавка, поддерживающая как реметилирование (фолаты, B_2 , B_3 , B_{12} , бетаин и цинк), так и транссульфурацию (B_6 , цистеины и цинк) Гц, может улучшить утилизацию Гц всеми доступными путями независимо от специфического и неизвестного дисбаланса, возникающего у одного субъекта (рис. 1). Кроме того, наличие фолатов и B_{12} в их активированных формах, то есть метилфолата и метилкобаламина, может повысить их фактическую метаболическую пригодность, избегая общих генетических вариантов соответствующих активирующих ферментов

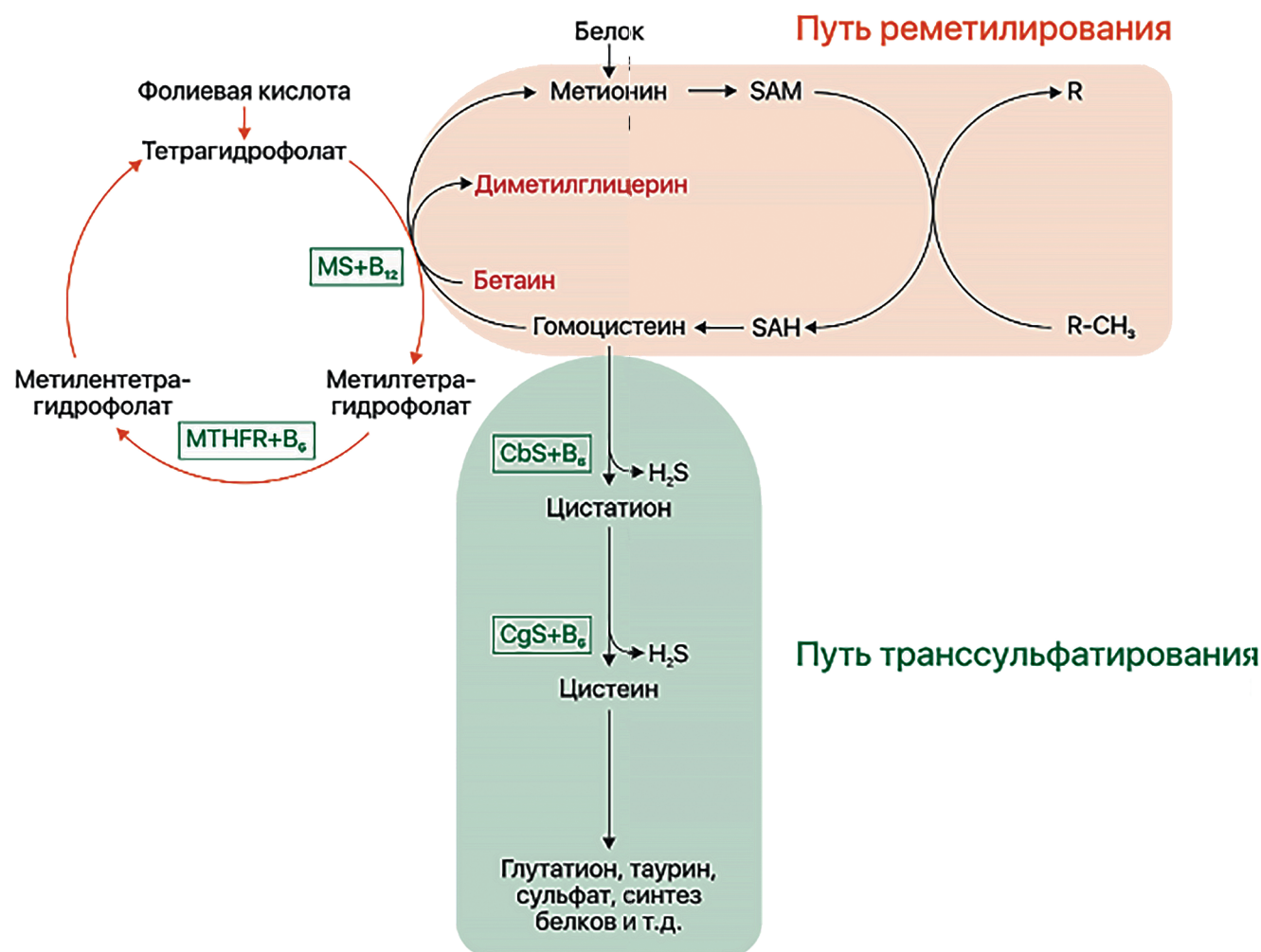


Рис. 1. Схема метаболизма гомоцистеина

метилентетрагидрофолатредуктазы и метионинсинтазыредуктазы (рис. 1) [9, 34]. Гц может быть переработан в метионин метилентетрагидрофолатредуктазой или в цистеин цистатионин-бета-синтазой (рис. 1). Именно поэтому пациенты с мутациями в генах, кодирующих эти ферменты, имеют повышенный уровень Гц в плазме крови [2, 27].

РОЛЬ ВИТАМИНОВ В МЕТАБОЛИЗМЕ ГОМОЦИСТЕИНА

Фолиевая кислота (витамин В₉)

«Гипотеза гомоцистеина» первоначально основывалась на наблюдении, что повышенные уровни потенциально токсичной аминокислоты Гц в плазме натошак являются независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, а впоследствии это наблюдение распространилось на когнитивные функции, болезнь Альцгеймера и деменцию [24, 28]. Недостаточность нескольких ключевых витаминов, участвующих в эффективной утилизации Гц в цикле метионина, в частности фолиевой кислоты, а также витаминов В₁₂ и В₆, была

затем вовлечена в качестве основной причины. Механизмы, с помощью которых Гц, как предполагается, оказывает такое пагубное воздействие на функции мозга, включают его теоретическую роль в усилении окислительного стресса, ингибировании реакций метилирования, усилении повреждения ДНК и нарушении регуляции ее репарации, а также прямую и косвенную нейротоксичность, приводящую к гибели клеток и апоптозу. Предполагается, что эти процессы затем приводят к общим эффектам, таким как накопление бета-амилоида, гиперфосфорилирование тау, атрофия мозговой ткани и нарушение мозгового кровообращения. Эта гипотеза была движущей силой не только для большинства наблюдательных исследований, изучающих эпидемиологические взаимосвязи между витаминами и сердечно-сосудистой или мозговой функцией, но и для огромных исследовательских усилий, которые сопровождалась потоком клинических испытаний, в которых применялась фолиевая кислота (либо отдельно, либо в сочетании с витамином В₁₂, и реже с витамином В₆). Данные исследования были проведены на основании того, что повышение уровня этих витаминов надежно снизит

уровень Гц. Гц, вероятно, является простым биомаркером или эпифеноменом, связанным либо с циркулирующими уровнями соответствующих витаминов, либо с механизмом или процессом, связанным с заболеванием. Одним из печальных последствий «гипотезы гомоцистеина» является то, что она эффективно направила большинство клинических исследований в этой области на выяснение эффектов фолиевой кислоты и в меньшей степени витамина В₁₂, за которым следует витамин В₆ [30, 33]. Потенциальные эффекты и роли остальных пяти витаминов группы В были почти полностью проигнорированы несмотря на то, что вся палитра витаминов группы В работает в сложном согласовании. Например, статус фолиевой кислоты и витаминов В₆/В₁₂ сам по себе зависит от уровня производных рибофлавина и флавопротеинов. Рибофлавин также необходим для метаболизма Гц в качестве кофактора. Поскольку витамины группы В растворимы в воде, любой избыток обычно выводится с мочой. С одной стороны, это означает, что они, как правило, безопасны в дозах, намного превышающих суточные, но, с другой стороны, они требуют более последовательного потребления, чем жирорастворимые витамины. С точки зрения безопасности, только трем из восьми витаминов группы В был приписан какой-либо верхний предел для ежедневного потребления, а остальные считались безопасными в любой дозе. В случае фолиевой кислоты, которой приписывают суточную дозировку, как правило, от 200 до 400 мкг/сут, верхний предел обычно устанавливается на уровне 1000 мкг/сут просто на том основании, что повышенный уровень фолиевой кислоты может маскировать симптомы дефицита витамина В₁₂, позволяя скрытому накоплению необратимого повреждения, связанного с последним витамином.

Важность всех витаминов группы В для функционирования мозга иллюстрируется неврологическими и психиатрическими симптомами, обычно связанными с дефицитом любого из этих восьми витаминов. Например, основными симптомами дефицита витамина В₆ являются неврологические, включая депрессию, когнитивное снижение, деменцию и вегетативную дисфункцию, а дефицит витамина В₁₂ часто проявляется в виде неврологических симптомов до появления более типичных гематологических изменений. Примечательно, что в то время как около трети людей, страдающих дефицитом фолиевой кислоты или витамина В₁₂, страдают только анемией, аналогичная доля страдает только нервно-психическими симптомами. Действительно, более трети психиатрических госпитализаций были признаны страдающими дефицитом фолиевой кислоты или витамина В₁₂ [41, 54]. Никакое описание механизмов действия витаминов группы В не было бы полным без некоторого рассмотрения преобладающей механистической теории, которая определила большую часть исследований в этой области.

Термин «фолат» включает различные формы витамина В₉, включая тетрагидрофолиевую кислоту (активная форма), метилтетрагидрофолат (первичная циркулирующая форма), метилтетрагидрофолат, фолиевую кислоту, фолацин

и птероилглутаминовую кислоту. Поскольку человеческий организм не способен синтезировать фолиевую кислоту, она должна поступать с пищей. Фолат является решающим фактором в производстве тетрагидрофолата, предшественника 5-метилтетрагидрофолата, необходимого для активности фермента метионинсинтазы. В фолатном цикле фолат переносит одноуглеродные фрагменты в различные органические соединения, тем самым контролируя уровень S-аденозилметионина (рис. 2).

Кобаламин (витамин В₁₂)

Витамин В₁₂ — питательное вещество, играющее ключевую роль для здоровья человека, участвуя в качестве кофермента во многих химических реакциях в организме человека. Дефицит витамина В₁₂ является частой причиной Гц. В одноуглеродном метаболизме фолат служит поставщиком метила, а витамин В₁₂ действует как кофактор фермента метионинсинтазы. Таким образом, равновесие фолата и витамина В₁₂ — центральный регулятор метилирования ДНК и эпигенетической сети как в общей популяции, так и у пациентов с нефропатией. Кобаламин — один из самых сложных коферментов, существующих в природе: молекула состоит из кольца коррина и диметилбензимидазола (рис. 2). Фокусом структуры кобаламина является атом кобальта, удерживаемый в центре кольца коррина: он может образовывать от четырех до шести связей и существует в трех состояниях окисления: Со (III), Со (II), Со (I). В зависимости от окислительного состояния кобальта этот атом образует различное число связей, от шести до четырех; из них четыре всегда заняты атомами азота планарного кольца коррина [42, 48].

Гидроксокобаламин и цианокобаламин являются наиболее часто используемыми формами в фармацевтических препаратах для добавления витамина В₁₂. Гидроксокобаламин обычно встречается в природных источниках и в пищевых продуктах (рис. 2); эта форма более нестабильна по сравнению с цианокобаламином, но она также более плотно связывается с белками плазмы крови (транскобаламином) и, следовательно, дольше сохраняется в кровотоке.

В тканях-мишенях обе эти формы метаболизируются в две активные формы витамина В₁₂: аденозилкобаламин в митохондриях и метилкобаламин в цитозоле. Эти молекулы являются кофакторами нескольких ферментов. Митохондриальная метилмалонил-КоА-мутаза использует гидроксокобаламин для катализации превращения L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Это незаменимая реакция, участвующая в метаболизме жирных кислот; кроме того, сукцинил-КоА принимает участие в цикле Кребса, комплексе реакций, фундаментальных для производства клеточной энергии. Метионин, полученный в ходе реакции реметилирования, далее преобразуется в SS-аденозилметионин; наконец, метильная группа S-аденозилметионина может быть пожертвована для образования широкого спектра жизненно важных метилированных соединений. Тесная корреляция между метилкобала-

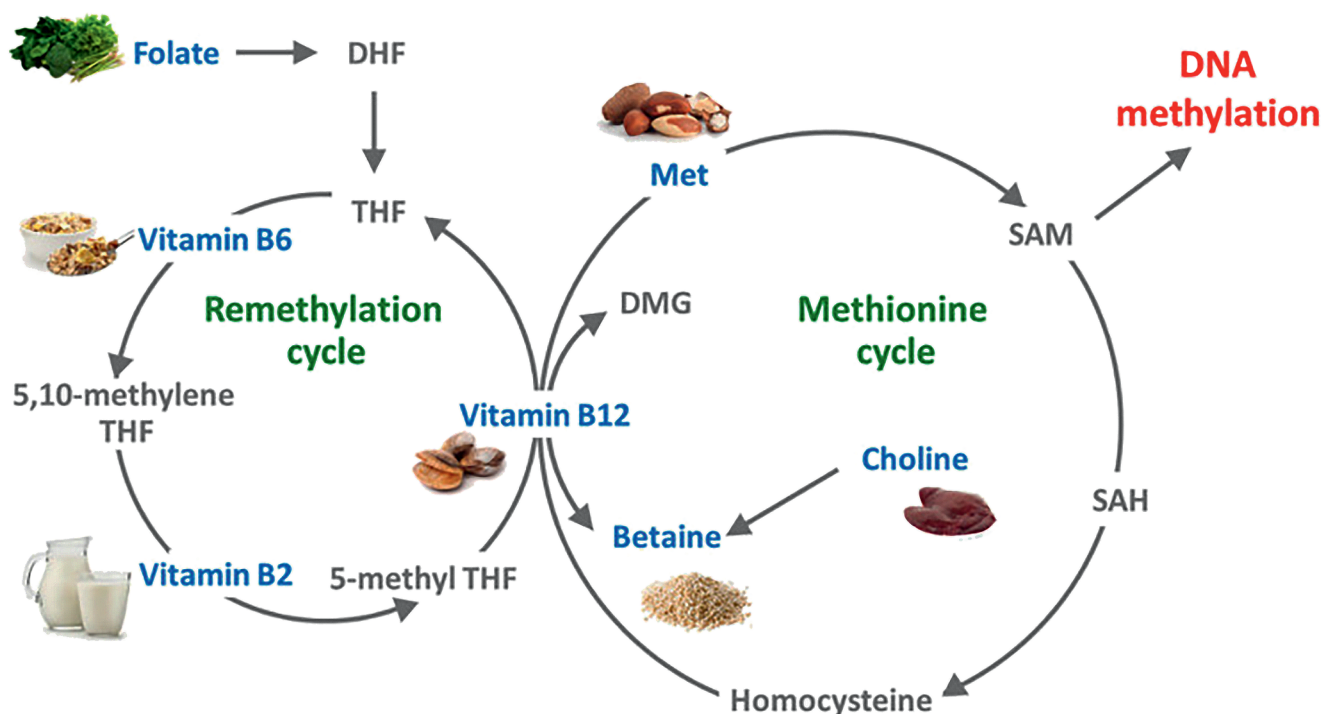


Рис. 2. Схематическое представление одноуглеродного метаболизма. DHF — дигидрофолат; DMG, N,N — диметилглицин бетаин; Met — метионин; SAH — S-аденозилгомоцистеин; SAM — S-аденозилметионин; THF — тетрагидрофолат

мином и фолиевой кислотой ответственна за мегалобластную анемию, которая возникает при обоих дефицитах витаминов, часто сочетающаяся у пациентов с уреимией, в результате ингибирования синтеза ДНК во время производства эритроцитов. Когда уровень кобаламина становится недостаточным, синтез ДНК нарушается и клеточный цикл не может прогрессировать от стадии роста G2 к стадии митоза; это приводит к продолжению роста клеток без деления, что служит причиной макроцитоза. Учитывая роль витамина B₁₂ в метаболических путях человека, нередко можно обнаружить, что низкий уровень кобаламина коррелирует со многими различными физиопатологическими состояниями, такими как пожилой возраст, беременность, дефицит питания, бариатрическая хирургия, желудочно-кишечные заболевания, медикаментозное лечение и уремия, связанная с недоеданием. Этот дефицит обычно вызван нарушением всасывания или снижением потребления продуктов, богатых кобаламином [57].

Влияние дефицита кобаламина на функцию почек и преимущества добавок витамина B₁₂ были исследованы в нескольких исследованиях. Анализ когорты из 2965 испытуемых из Фрамингемского исследования, воспроизведенный у 4445 участников из NHANES 2003–2004 годов, не выявил связи между дефицитом B₁₂, альбуминурией и снижением функции почек. Удивительно, но другое исследование Soho и соавт. выявило связь между высоким уровнем витамина B₁₂ и смертностью от всех причин у пациентов, находящихся на диализе. Авторы объясняют это неожиданное открытие хроническим воспалительным статусом, характерным для пациентов с уреимией, и постулируют, что этот механизм является

эволюционной адаптацией для предотвращения поглощения B₁₂ инфекционными организмами в периферических тканях. Таким образом, более высокие уровни циркулирующего B₁₂ могут фактически отражать функциональный дефицит B₁₂ в периферических тканях, приводящий к Ггц и повышенному сердечно-сосудистому риску.

Однако важно также подчеркнуть, что данные об измерении содержания витамина B₁₂ в сыворотке крови могут существенно зависеть от формы анализируемого кобаламина. Стандартный первый анализ для определения статуса витамина B₁₂ — это измерение общего содержания витамина в сыворотке крови: широкодоступный, недорогой, автоматизированный иммунохемилюминесцентный анализ. Однако основное ограничение этого метода заключается в том, что он обнаруживает как неактивные формы, связанные с транскобаламином I и транскобаламином III, так и активную форму кобаламина в сыворотке крови. Измерение общего сывороточного витамина B₁₂ не позволяет различать активную и неактивную формы, что является важным моментом, так как неактивная форма не транспортирует кобаламин в клетки. Таким образом, общий анализ сыворотки крови сам по себе не является надежным биомаркером статуса витамина B₁₂, поэтому пациенты с сильными клиническими признаками дефицита кобаламина могут иметь уровень кобаламина в сыворотке крови, лежащий в пределах референтного диапазона [1, 10, 26]. При поиске других тестов для оценки основного функционального или биохимического дефицита наиболее полезными, хотя и нешироко используемыми в современной практике, являются гомоцистеин плазмы, метилмалоновая кислота плазмы и

холотранскобаламин сыворотки. Исследование Neil и соавт. подтвердило на 360 образцах диагностическую точность сывороточного общего витамина B_{12} и холотранскобаламина, подтвердило, что последний может заменить общий анализ витамина B_{12} при скрининге дефицита данного витамина, и определило нормальное содержание холотранскобаламина на уровне 32 пмоль/л. Наиболее распространенными признаками дефицита витамина B_{12} являются гематологические изменения и неэффективный эритропоэз [55].

Пиридоксин (витамин B_6)

Витамин B_6 является важным питательным веществом, принадлежащим к водорастворимой группе витаминов группы В, и существует в различных формах. Активный пиридоксин-5-фосфат служит коферментом в нескольких ферментативных реакциях метаболизма глюкозы, липидов и аминокислот, включая обратимый перенос одноуглеродной единицы из серина в тетрагидрофолат с образованием глицина. Витамин B_6 можно найти в нескольких пищевых источниках животного и растительного происхождения, хотя приготовление пищи, хранение и переработка могут привести к значительным потерям витамина B_6 в зависимости от формы, присутствующей в пище. Метионин — незаменимая серосодержащая аминокислота и ключевой фактор одноуглеродного метаболизма, предшественник S-аденозилметионина. Таким образом, пищевое потребление метионина модулирует соотношение S-аденозилметионин/S-аденозилгомоцистеин, известное как «индекс метилирования», и в конечном счете экспрессию генов, регулируемых метилированием. Основными пищевыми источниками метионина являются бразильские орехи и животные белки (мясо, рыба, яйца, молочные продукты и молоко). Хотя метионин не может быть полностью исключен из рациона, поскольку он является незаменимой аминокислотой, существует большое количество доказательств *in vitro*, экспериментальных и клинических исследований о пользе ограничения метионина при нескольких патологических состояниях, связанных с ускоренным старением, включая заболевания почек [23].

Pradas и соавт. на крысиной модели исследовал ренопротекторную роль рестрикции метионина, анализируя липидное профилирование методом спектрометрии в образцах почек крыс-самцов. Крысы находились на диете, ограничивающей метионин. Кроме того, ограничение метионина приводило к перепрограммированию липидного обмена, в основном затрагивая глицерофосфолипиды и эйкозаноиды [31].

Еще одно недавнее экспериментальное исследование обнаружило более высокую выживаемость и снижение уровня маркеров старения у мышей C57BL/6 с ограниченной по метионину диетой за счет механизма повышения регуляции пути транссульфурации, увеличения продукции сероводорода, а также снижения уровня маркеров старения. Эти данные согласуются с работой о влиянии рестрикции метионина у молодых и пожилых односторонних нефрэктомированных мышей. Показано, что группы с ограниченной диетой имели

лучшую тенденцию с точки зрения параметров функции почек (креатинин, отношение альбумина к креатинину, сернистые аминокислоты и электролиты) и ренопротекторных биомаркеров (кластерин и цистатин С). Кроме того, рестрикция метионина индуцировала активацию генов, участвующих в транспорте ионов (Aqp2, Scnn1a и Slc6a19), и ослабляла прогрессирование повреждения почек, ингибируя пути воспаления и фиброза. Было также доказано, что ограничение метионина замедляет снижение функции почек, связанное со старением и метаболической дисфункцией, улучшает чувствительность почек к инсулину, контролирует гомеостаз глюкозы и активирует ренопротекторные гены [23].

Холин участвует в различных механизмах, таких как синтез нейромедиаторов (ацетилхолин), сигнализация клеточных мембран (фосфолипиды), транспорт липидов (липопротеины) и одноуглеродный метаболизм, действуя аналогично фолиевой кислоте в качестве поставщика метила для поддержки регенерации метионина. Хотя клетки печени способны синтезировать холин, такого эндогенного количества недостаточно для удовлетворения общих потребностей человека. По этой причине холин был признан важным питательным веществом, поскольку необходимо дополнительное потребление его с пищей. Современная диета, по-видимому, не обеспечивает достаточного потребления холина (суточная потребность: 550 и 425 мг/сут для мужчин и женщин соответственно). По аналогии с другими метильными донорами, дефицит холина также приводит к Гц и эпигенетической дисрегуляции генов, контролируемых посредством метилирования [32, 43].

Напротив, пациенты с хронической болезнью почек склонны накапливать холин из-за нарушения его выведения, которое физиологически происходит через выведение мочи. Гемодиализ способен удалить холин, который так или иначе возвращается к исходному уровню только через 6 ч. Степень потребления холина с пищей является особенно важным вопросом у пациентов с нефропатией, поскольку его накопление в крови запускает ряд метаболических стадий, контролируемых диетой, кишечным микробиомом и взаимодействиями с хозяином, что приводит к высвобождению N-оксида триметиламина, проатерогенного уремиического токсина. Широко исследована связь между микробным сообществом кишечника, уремическими токсинами и одноуглеродным метаболизмом. В экспериментальном исследовании Романо и соавт. использовали мышиную генно-инженерную модель, в которой у животных отсутствовал холин-утилизирующий фермент. Авторы обнаружили, что мыши с кишечными бактериями, потребляющими холин, имели пониженную биодоступность этого важного донора метильной группы, что приводило к изменениям в эпигенетической регуляции хозяина. Что касается влияния на функцию почек, то нарушение синтеза холина компрометирует образование креатина и приводит к снижению функции почек [35].

Бетаин — это питательное вещество, содержащееся в различных пищевых источниках, которое также может быть синтезировано из холина и действует как альтернативный метильный донор при реметилировании гомоцистеина до

метионина, реакции, катализируемой ферментом бетаиновой гомоцистеинметилтрансферазой. Таким образом, бетаин участвует в контроле соотношения индекса метилирования и в эпигенетической регуляции генов через метилирование ДНК. У млекопитающих бетаин особенно распространен в почках. Он обычно фильтруется клубочками, а затем почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах путем ко-транспорта с Na^+ или H^+ через люминальную плазматическую мембрану, являясь осмопротектором. Бетаин присутствует в плазме крови около 0,1 мМ, частично образуется из пищи и частично в результате метаболизма холина в печени [44].

Ниацин (витамин B_3)

Никотиновая кислота и никотинамид в совокупности называются ниацином (витамин B_3) и относятся к группе коферментов, которые контролируют получение энергии из углеводов и несколько окислительно-восстановительных реакций. Они представляют собой питательные предшественники никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). НАД и НАДФ, которые служат кофакторами для нескольких клеточных окислительно-восстановительных реакций, таким образом, являются важными игроками в поддержании клеточного метаболизма и дыхания. Потребление ниацина необходимо для регуляции физиологических процессов, сохранения генетической стабильности и контроля эпигенетических изменений, которые модулируют метаболизм и старение. Таким образом, ниацин играет решающую роль в заболеваниях, связанных со старением, таких как рак, атеросклероз, метаболические нарушения и почечная недостаточность [22].

ПРИЧИНЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Циркуляция Гц зависит от многих факторов, которые включают генетические и негенетические факторы. К негенетическим факторам относятся фолиевая кислота и витамин B_{12} . Оба витамина играют решающую роль в метаболизме Гц, они действуют как кофакторы для фермента метионинсинтазы, который перерабатывает Гц в метионин путем реметилирования с использованием 5-метилтетрагидрофолата в качестве донора метила. Пищевая недостаточность фолиевой кислоты и витамина B_{12} является фундаментальной питательной детерминантой Гц, которая усугубляется высоким потреблением метионина. Дефицит этих витаминов может приводить к Гц [45, 48].

Пищевая и генетическая недостаточность фолиевой кислоты и витамина B_{12} приводит к повышению уровня клеточного Гц, что вызывает повышение уровня Гц в плазме. Источники и роль повышенного уровня Гц в плазме крови при патологии продолжают оставаться предметом интенсивных научных дискуссий. Будь то причина, медиатор или маркер, мало что известно о молекулярных механизмах и взаимодействиях Гц с клеточными процессами, которые приводят к заболеванию. Пищевая недостаточность витаминов B_{12} и фолиевой кисло-

ты часто встречается у пациентов старшего возраста и пациентов с сахарным диабетом второго типа. Гц нарушает внутренние и внешние гематозенцефалические барьеры, индуцирует ишемию и неоваскуляризацию сетчатки, нарушает структуру и функцию пигментного эпителия сетчатки, активируя окислительный стресс, и может выступать в качестве прогностического маркера диабетической ретинопатии. Гц, как и его метаболит Гц-тиолактон, проявляют провоспалительные свойства, которые индуцируют повреждение зрительного нерва и зрительную дисфункцию [4, 28].

Дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы является наиболее распространенной генетической причиной Гц. Часто встречающимся генетическим вариантом в гене этого фермента является полиморфизм $677\text{C} > \text{T}$ (NM_005957.4:c.665C > T, rs1801133). Этот вариант кодирует термолabile фермент, который менее активен при более высоких температурах. Люди, несущие две копии этого варианта (гомозиготные), как правило, имеют более высокий уровень Гц и более низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с контролем. До недавнего времени считалось, что дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы приводит к повышенному риску венозного тромбоза, ишемической болезни сердца и повторной потери беременности. Однако более поздний анализ не обнаружил связи между повышенным уровнем Гц и риском венозного тромбоза и ишемической болезни сердца. Генотипирование полиморфизма этого гена не следует назначать в рамках клинической оценки тромбофилии, рецидивирующей потери беременности или членов семьи из группы риска. В редких случаях более тяжелые варианты в гене метилентетрагидрофолатредуктазы могут быть причиной аутосомно-рецессивной врожденной ошибки или метаболизма, когда чрезвычайно высокие уровни Гц накапливаются в моче и плазме. Это может вызвать задержку развития, нарушения зрения, тромбоз и остеопороз [31].

Есть данные, свидетельствующие о роли Zn в гомеостазе Гц: дефицит Zn приводит к снижению экспрессии метионинсинтазы [28].

Транзиторная Гц может быть результатом наших изменений образа жизни, таких как курение, употребление алкоголя, отсутствие физических упражнений, табак, употребление кофеина и старение. Генетические факторы включают мутацию в путях, участвующих в метаболизме Гц. Известно также, что гендерные различия влияют на уровень Гц, причем более высокие концентрации Гц наблюдаются у мужчин по сравнению с женщинами [46].

Сердечно-сосудистые заболевания

В развивающихся и развитых странах сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти во всем мире. Многие исследования связывают повышенную роль Гц с развитием различных форм сосудистых осложнений. По мнению некоторых исследователей, концентрация Гц в плазме крови выше 10 мкмоль/л ассоциируется как фактор риска развития ССЗ и ишемической болезни сердца (ИБС)

[6, 15, 31]. Было подсчитано, что каждое повышение уровня Гц на 5 мкмоль/л увеличивает риск развития ИБС примерно на 20%, независимо от традиционных факторов риска ИБС.

Гц считается фактором риска развития атеросклероза ССЗ, но молекулярная основа этих ассоциаций остается неуловимой. Нарушение функции эндотелия, являющееся ключевым начальным событием в развитии атеросклероза и ССЗ, рецидивирует при Гц. Гц препятствует выработке оксида азота (NO), главного газового регулятора эндотелиального гомеостаза. Из-за высоких концентраций Гц повышается внутриклеточное количество активных форм кислорода (АФК), из-за чего развивается окислительный стресс. АФК нарушают метаболизм липопротеинов, способствуя росту атеросклеротических поражений сосудов. Кроме того, избыток Гц может быть включен в синтез белков (N-гомоцистеинилирование), вызывая повреждение сосудов. Наконец, клеточное гипометилирование, вызванное накоплением S-аденозилгомоцистеина, также вносит свой вклад в молекулярную основу Гц-индуцированной эндотелиальной дисфункции. S-аденозилгомоцистеин — метаболический предшественник Гц, который накапливается при Гц и является отрицательным регулятором большинства клеточных метилтрансфераз. Трансметилирование — это биологически важные химические реакции, в которых метильная группа переносится из одного соединения в другое (рис. 1). S-аденозилгомоцистеин ингибирует активность большинства метилтрансфераз, поэтому концентрации предшественников Гц определяют баланс метилирования клетки [47].

Метилирование ДНК и белков (например, гистонов) — важный эпигенетический признак, играющий критическую роль в экспрессии и регуляции генов, а эпигенетическая дисрегуляция вовлечена в ряд патологий. Тем не менее большинство метильных групп используются в образовании синтеза фосфатидилхолина и саркозина из глицина. После переноса метильной группы в акцепторную молекулу образуется Гц и аденозин, который широко распространен в тканях. Образование Гц из метионина является единственным путем биосинтеза Гц у человека. Интересно, что эта реакция обратима, и синтез Гц сильно предпочтителен по сравнению с его гидролизом; однако и Гц, и аденозин быстро удаляются в физиологических условиях, что благоприятствует реакции гидролиза [50].

Результаты экспериментального исследования на крысах показали, что четырехнедельная диета с добавлением метионина и холестерина вызвала двукратное повышение уровня Гц в сыворотке крови и 22% повышение уровня холестерина в сыворотке крови. У животных этой группы наблюдались повреждения эндотелия и дегенеративные изменения в стенке аорты, о чем свидетельствовали диссоциация эластических волокон и накопление коллагена [27].

Гц индуцирует воспалительные реакции путем увеличения провоспалительных цитокинов и снижения регуляции противовоспалительных цитокинов, которые приводят к Гц-индуцированному апоптозу клеток. Противоречивые данные

указывают на то, что развитие Гц-ассоциированного цереброваскулярного заболевания может быть предотвращено поддержанием нормального уровня Гц. Когнитивные нарушения, включая легкие когнитивные нарушения и их прогрессирующее ухудшение до деменции, приводят к большим опасностям для пациента и окружающего общества [20].

Была также найдена взаимосвязь повышенного уровня Гц в плазме крови с кардиосклерозом и циррозом печени. При этих заболеваниях Гц играет важную роль в модуляции изменения баланса между матриксными металлопротеиназами и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ, приводя к патологическому накоплению белков внеклеточного матрикса. Уровень Гц в плазме крови значительно повышался после лечения метионином и значительно влиял на массу тела у леченных крыс [25].

Гинекологическая патология

Гц крови натощак повышается у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и участвует в ряде сопутствующих заболеваний, включая бесплодие. СПКЯ — гетерогенное эндокринное заболевание, характеризующееся нерегулярными менструациями, гиперандрогенией и поликистозом яичников, поражающее женщин репродуктивного возраста. Его распространенность колеблется от 6 до 20% в соответствии с используемыми диагностическими критериями, однако это наиболее распространенное женское эндокринное заболевание. Хотя клинические проявления СПКЯ изменчивы, его сопутствующая патология с избытком андрогенов, инсулинорезистентностью, ожирением и метаболическим синдромом явно указывает на основной метаболический компонент заболевания. Хорошо показано, что циркулирующие маркеры окислительного стресса являются аномальными у женщин с СПКЯ со средним повышением Гц крови натощак на 23% [49].

Возможной причиной увеличения Гц при СПКЯ является более высокий уровень инсулина, возникающий в результате резистентности к инсулину. Понижение инсулина регулирует транскрипцию цистатионин бета-синтазы, основного фермента для элиминации Гц. Однако повышение Гц при СПКЯ не связано со степенью инсулинорезистентности (ИР), а также с ожирением или уровнем андрогенов. Более того, снижение концентрации инсулина у пациентов с СПКЯ препаратом метформин также не приводит к снижению Гц, а скорее к значительному увеличению, что указывает на вклад других генетических и/или диетических и/или метаболических факторов, помимо возможной роли инсулина [29].

Неудивительно, что Гц уже давно признана также основным маркером как женской, так и мужской репродуктивной дисфункции, что порождает дальнейший интерес к роли Гц в репродуктивных проблемах больных СПКЯ. Женщины со СПКЯ, у которых производился забор яйцеклеток после стимуляции ФСГ и имеющие высокий уровень Гц имеют высокий риск неразвития беременности после искусственного опло-

дотворения. Интересно, что уровень Гц в крови тех же пациенток был нормальным ($11,7 \pm 2,9$ мкмоль), что свидетельствует о наличии фолликулоспецифического нарушения метаболизма Гц при СПКЯ и основной роли Гц в субфертильности СПКЯ также у женщин с нормальными значениями Гц в крови. Было дополнительно установлено, что высокий уровень Гц в крови является самым сильным предиктором рецидивирующей потери беременности у женщин с СПКЯ [3, 51].

Коррекционные вмешательства, основанные на введении супрафизиологических доз фолиевой кислоты, работают в низкой степени. Средний исходный уровень Гц крови натощак был выше нормы в 12 мкмоль/л и обратно коррелировал с глобулином, связывающим гормоны (ГСПГ). Антимюллеров гормон также был повышен, в то время как тестостерон и свободный тироксин были в пределах нормы. Лечение также вызывало повышение АМГ и снижение ГСПГ только в подгруппе с нормальным уровнем Гц на исходном уровне [52].

Беременность

До сих пор существуют противоречивые данные о том, в какой степени материнская Гц является фактором риска осложнений беременности. Изучено влияние повышенных концентраций Гц у матери на неблагоприятные исходы беременности у нигерийских женщин в Лагосе. Распространенность Гц среди матерей в Лагосе была относительно низкой. Ассоциации между Гц и неблагоприятными исходами беременности могут иметь последствия в будущем для профилактики этих неблагоприятных исходов. Женщины с Гц имели примерно в 12 раз более высокий риск преждевременных родов ($p = 0,001$) и в 10 раз более высокий риск рождения маловесного новорожденного ($p = 0,004$), но не имели риска преждевременной смерти плода ($p = 0,118$) по сравнению с женщинами с нормальной концентрацией Гц [11, 36].

Высокая концентрация Гц и низкий уровень фолиевой кислоты на ранних сроках беременности были связаны с неблагоприятным исходом беременности. Добавление фолиевой кислоты на ранних сроках может уменьшить неблагоприятный исход [14, 37]. Дефицит витамина В₁₂ в I и II триместрах связан с рождением детей с низкой массой тела [15, 38].

Было показано, что дисбаланс у матерей уровней витамина В₁₂ и фолиевой кислоты связан с более высокими маркерами кардиометаболического риска у потомства в Индии. Низкие концентрации В₁₂ в плазме крови и высокие концентрации фолиевой кислоты и Гц у матери связаны с более высокой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (кортизол) и сердечно-сосудистыми реакциями. Результаты исследований показывают, что низкий уровень этих витаминов может иметь долгосрочные программные последствия для нейроэндокринных стрессовых реакций потомства: низкий уровень В₁₂ у матери (В₁₂ плазмы < 150 пмоль/л) был связан с большей реакцией кортизола на стресс у потомства ($P < 0,001$), более высокие концентрации Гц были связаны с большей реакцией сердечного ритма потомства ($P < 0,001$). После корректировки

для множественных сравнений были обнаружены незначительные ассоциации между более высокими концентрациями фолата у матери и общим ответом периферической резистентности потомства ($P = 0,01$) [16, 39].

Высокое потребление витамина В₆ указывало на более высокий уровень ФСГ, хотя результаты не были статистически значимыми ($P = 0,06$). Небольшое увеличение тестостерона и снижение Гц было обнаружено при приеме витамина В₁₂. Однако не было обнаружено никакой связи между приемом витаминов группы В и риском спорадической ановуляции [17, 53].

Выявлена определенная статистическая корреляция между уровнем Гц и тяжестью артериальной гипертензии ($p = 0,759$). Более высокий уровень Гц также был связан со многими материнскими осложнениями: ретинопатия, эклампсия и материнская смертность. Пациентки с нормальным уровнем Гц рожали здоровых детей (88,1%). В группе с Гц было зарегистрировано 6 случаев материнской смертности и 20 мертворождений. Уровень Гц имеет прямую статистическую корреляцию с тяжестью артериальной гипертензии и преэклампсией и эклампсией. Его можно рассматривать как надежный прогностический маркер для этих синдромов [34].

До 8% беременных женщин страдают преэклампсией (ПЭ) — смертельным заболеванием, характеризующимся высоким артериальным давлением (АД), повреждением кровеносных сосудов и высоким уровнем белка в моче. ПЭ часто ассоциируется с преждевременными родами, что является фактором риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у потомства. Соответственно, создание медикаментозного лечения ПЭ является насущной потребностью. В настоящее время многие антигипертензивные препараты вызывают пороки развития плода и противопоказаны беременным женщинам. Фактически они снижают кровоснабжение плаценты и плода, что может привести к ограничению роста плода, смерти плода и новорожденного. До сих пор единственным методом лечения женщин с ПЭ было родоразрешение. Используя три экспериментальные модели ПЭ у мышей, исследователи обнаружили, что витамин В₃ является первым безопасным препаратом, который облегчает ПЭ, он также предотвращает выкидыш, продлевает период беременности и улучшает рост плодов у мышей с ПЭ. Наиболее широко распространенное понимание патогенного механизма ПЭ заключается в том, что ПЭ в первую очередь является следствием дисбаланса между проангиогенными факторами роста, которые поддерживают здоровье сосудов (такими как фактор роста эндотелия сосудов, VEGF), и антиангиогенными факторами, такими как растворимая форма рецептора VEGF-1 (sVEGFR-1, обычно называемый sFit-1). sFit-1 представляет собой вариант сращивания VEGFR-1, у которого отсутствует трансмембранный домен и цитозольный домен, и секретируется из трофобластов плаценты в кровоток. sFit-1 имеет лиганд-связывающий домен, захватывает VEGF и работает как его антагонист. Как гипертония, так и протеинурия при ПЭ вызваны аномально высоким количеством антиангиогенных

факторов, полученных из плаценты. Синдром задержки развития плода часто ассоциируется с ПЭ и является следствием снижения плацентарного кровотока под действием ангиогенных факторов и/или нарушения развития плаценты. Кроме того, никотиновая кислота увеличивает экспрессию гем-оксигеназы-1, которая последовательно увеличивает VEGF, увеличивает экспрессию и активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и снижает АД. Витамин B₃ — перспективный препарат для улучшения ПЭ, преждевременных родов благодаря своим антиоксидантным свойствам [12, 39, 61].

ЛЕЧЕНИЕ

В последние годы давнее представление о том, что повышение уровня Гц в крови играет причинную роль в установлении фенотипов сосудистых заболеваний, было оспорено неутешительными результатами диетических вмешательств с применением витаминов группы В, которые снижали уровень Гц, но не давали ожидаемых кардиопротекторных эффектов. На самом деле рандомизированные исследования среди пациентов с уже существующими ССЗ не смогли подтвердить преимущества такой терапии, снижающей Гц, в отношении риска заболевания. Было высказано предположение, что понижающие Гц эффекты витаминов группы В компенсируются их вредными эффектами, включая провоспалительные и пролиферативные эффекты при прогрессирующих атеросклеротических поражениях. В то время как добавление витамина В эффективно снижает циркулирующие уровни Гц, неизвестно, отражает ли такой эффект снижение внутриклеточных уровней Гц. В последнем случае цитотоксические эффекты Гц на эндотелий, такие как нарушение внутриклеточного окислительно-восстановительного статуса, N-гомоцистеинилирование белка и глобальное клеточное гипометилирование, остаются в силе [60, 62]. Возможно также, что Гц оказывает первоначальное вредное воздействие на сосудистую стенку и что этот эффект сохраняется через эпигенетические механизмы поддержания, которые не подавляются терапией, снижающей Гц [21]. Дозировка витаминов, необходимая для лечения Гц, может варьировать в зависимости от основного состояния, однако минимальная эффективная доза фолиевой кислоты для достижения максимального снижения Гц составляет 400 мкг. Длительная терапия фолиевой кислотой связана со снижением уровня витамина B₁₂ в крови и ухудшением симптомов дефицита B₁₂, поэтому его обычно принимают в виде цианокобаламина. Витаминные добавки значительно снижают уровень Гц, но неоптимальным образом, даже если используются супрафизиологические дозы. Недавнее исследование показало, что защитная роль витамина Е как антиоксиданта и мелатонина может облегчить Гц-индуцированный клеточный апоптоз, что может добавить понимание терапевтических подходов к Гц-индуцированным повреждениям эндотелиальных клеток [36].

Витамин Е, согласно экспериментальным исследованиям, предотвращал накопление коллагена и в значительной степени предотвращал повреждение аорты, как показали морфологические данные. Таким образом, он, являясь антиоксидантом, оказывал выраженное протекторное действие по отношению к эндотелию [56].

Использование фолиевой кислоты снижает частоту дефектов нервной трубки, но эффект снижения Гц с помощью фолиевой кислоты при ССЗ и когнитивных нарушениях остается спорным. Тот факт, что уровни Гц в плазме не всегда отражают клеточный статус этой аминокислоты, может объяснить существенные пробелы, существующие между эпидемиологическими, интервенционными и фундаментальными исследованиями [24, 58].

Следует также отметить, что имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальном пагубном влиянии потребления высоких доз фолиевой кислоты и, следовательно, повышенного уровня неметаболизированной фолиевой кислоты на иммунитет. Существуют противоречивые данные касательно назначения препаратов фолиевой кислоты: низкие концентрации обладают противоопухолевым эффектом, а более высокие, наоборот, усиливают канцерогенез. Однако на сегодняшний день нет единого мнения относительно уровня фолатов в крови, которые могут нанести вред. Верхний предел суточной дозы для ниацина установлен на уровне 35 мг (США/Канада). Верхний предел витамина B₆ — 100 мг/сут в США на основании сообщений о случаях обратимой сенсорной нейропатии после приема доз, превышающих 1000 мг, в течение длительного времени. Однако следует отметить, что многочисленные клинические испытания, в ходе которых в течение ряда лет потреблялось до 750 мг/сут витамина B₆, продемонстрировали отсутствие нейропатических побочных эффектов. Как отмечалось выше, оптимальный уровень любого микроэлемента должен быть значительно выше рекомендованной суточной дозировки, и витамины группы В, как правило, применяются в гораздо больших концентрациях. Это оставляет вопрос о дозе витаминов группы В в терапии Гц открытым [40, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипергомоцистеинемия является важным маркером многих патологических процессов в организме, так как ведет к повышенному тромбообразованию и развитию эндотелиальной дисфункции. Значительна роль Гц в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и др. Избыточное количество Гц может приводить к тяжелым осложнениям беременности. Ввиду неоднозначности результатов мировых исследований о возможностях снижения степени Гц при применении витаминов группы В, до сих пор остается открытым вопрос об оптимальных дозировках. Эти проблемы требуют дальнейшего изучения и разработки методов профилактики и лечения данных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С. и др. Стресс раннего периода жизни как фактор риска развития переедания у детей. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 40–1.
3. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009; 58(2): 65–71.
4. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс. Пат. 2757199. Российская Федерация МПК А61D 99/00, G09B 23/28, С13К 11/00. — № 2020139933; завл. 03.12.2020, опубл. 12.10.2021, Бюл. №29.
5. Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. *Педиатр*. 2017; 8(2): 62–7.
6. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В. и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии. *Российские биомедицинские исследования*. 2021; 6(3): 21–6.
7. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Забежинский М.М., Васильева А.В. Особенности моделирования заболеваний печени различной этиологии. *Forcipe*. 2021; 4(3): 162–3.
8. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Сравнительная характеристика моделей жировой дистрофии печени различного генеза. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 66–7.
9. Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами. *Педиатр*. 2016; 7(4): 132–41.
10. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П. и др. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 5: 88–90.
11. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009; 4(33): 183–6.
12. Васильев А.Г., Чурилов Л.П., Трашков А.П., Утехин В.И. Эволюция иммунной системы и регуляторные эффекты антител. *Цитология*. 2018; 60(2): 71–80.
13. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. *Педиатр*. 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98.
14. Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.Я. и др. Сопоставимый анализ взаимоотношений длины тела и размеров внутренних органов у подростков. *Педиатр*. 2021; 12(2): 19–28.
15. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. *Педиатр*. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.
16. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. *Педиатр*. 2014; 5(2): 81–7.
17. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г. и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2012; 4(45): 30–3.
18. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. *Педиатр*. 2017; 8(4): 78–85.
19. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. *Российские биомедицинские исследования*. 2017; 2(4): 11–7.
20. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011; 1(33): 148–53.
21. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78(3): 17–21.
22. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Педиатр*. 2012; 3(2): 3–19.
23. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С. и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 158(10): 500–2.
24. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. *Педиатр*. 2015; 6(2): 71–7.
25. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С. и др. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012; 2(38): 119–27.
26. Шемеровский К.А., Брус Т.В., Пюрвеев С.С. Синдром брадиэнтерии ослабляет иммунную систему и понижает уровень качества жизни студентов-педиатров. *Российские биомедицинские исследования*. 2021; 6(2): 15–9.
27. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4): 1421.
28. Cappuccilli M., Bergamini C., Giacomelli F.A. et al. Vitamin B Supplementation and Nutritional Intake of Methyl Donors in Patients with Chronic Kidney Disease: A Critical Review of the Impact on Epigenetic Machinery. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1234.
29. Chaudhry S.H., Taljaard M., MacFarlane A.J. et al. The determinants of maternal homocysteine in pregnancy: findings from the Ottawa and Kingston Birth Cohort. *Public Health Nutr*. 2020; 23(17): 3170–80.
30. Djuric D., Jakovljevic V., Zivkovic V., Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the

- pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018; 96(10): 991–1003.
31. Diwaker A., Kishore D. Evaluation of Plasma Homocysteine Levels in Patients of PCOS. *J Assoc Physicians India*. 2018; 66(10): 17–20.
 32. Dong H., Pi F., Ding Z. et al. Efficacy of Supplementation with B Vitamins for Stroke Prevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0137533.
 33. Elsherbiny N.M., Sharma I., Kira D. et al. Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. *Biomolecules*. 2020; 10(3): 393.
 34. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4): 867.
 35. Ghouli A., Moudilou E., Cherifi MEH. et al. The role of homocysteine in seminal vesicles remodeling in rat. *Folia Histochem Cytobiol*. 2017; 55(2): 62–73.
 36. Gunduz M., Gunduz E., Kircelli F. et al. Role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 109797.
 37. Hannibal L., Blom H.J. Homocysteine and disease: Causal associations or epiphenomenons? *Mol Aspects Med*. 2017; 53: 36–42.
 38. Hasan T., Arora R., Bansal A.K. et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med*. 2019; 51(2): 1–13.
 39. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiol Rev*. 2019; 99(1): 555–604.
 40. Ji Y., Lyu P., Jin W. et al. Homocysteine: A modifiable culprit of cognitive impairment for us to conquer? *J Neurol Sci*. 2019; 404: 128–36.
 41. Jiang H., Li C., Wei B. et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(3): 523–6.
 42. Jing M., Rech L., Wu Y. et al. Effects of zinc deficiency and zinc supplementation on homocysteine levels and related enzyme expression in rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 30: 77–82.
 43. Kamat P.K., Mallonee C.J., George A.K. et al. Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016; 40(12): 2474–81.
 44. Kaya B., Ates E., Paydas S. et al. Evaluation of the Relationship Between Homocysteine, Parathormone, Vitamin D₃, and Bone Mineral Densitometry in Recipients of Kidney Transplant. *Transplant Proc*. 2019; 51(7): 2324–9.
 45. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy — A Review. *Nutrients*. 2016; 8(2): 68.
 46. Kim K., Mills J.L., Michels K.A. Dietary Intakes of Vitamin B-2 (Riboflavin), Vitamin B-6, and Vitamin B-12 and Ovarian Cycle Function among Premenopausal Women. *J Acad Nutr Diet*. 2020; 120(5): 885–92.
 47. Kirac D., Negis Y., Ozer N.K. Vitamin E attenuates homocysteine and cholesterol induced damage in rat aorta. *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22(6): 465–72.
 48. Krishnaveni G.V., Veena S.R., Johnson M. et al. Maternal B₁₂, Folate and Homocysteine Concentrations and Offspring Cortisol and Cardiovascular Responses to Stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(7): e2591–9.
 49. Langan R.C., Zawistoski K.J. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2011; 83(12): 1425–30.
 50. Liu C., Luo D., Wang Q. et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: the Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1): 176.
 51. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension-A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66(Suppl 1): 167–71.
 52. Mishra J., Tomar A., Puri M. et al. Trends of folate, vitamin B₁₂, and homocysteine levels in different trimesters of pregnancy and pregnancy outcomes. *Am J Hum Biol*. 2020; 32(5): e23388.
 53. Mutairi AI. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020; 12: DOI: 10.1177/11795735209622300.
 54. Noll C., Lacraz G., Ehses J. et al. Early reduction of circulating homocysteine levels in Goto-Kakizaki rat, a spontaneous nonobese model of type 2 diabetes. *BiochimBiophys Acta*. 2011; 1812(6): 699–702.
 55. Nwogu C.M., Okunade K.S., Adenekan M.A. et al. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Ann Afr Med*. 2020; 19(2): 113–8.
 56. Onyemelukwe O.U., Maiha B.B. Relationship between plasma homocysteine and blood pressure in hypertensive Northern-Nigerians. *Afr Health Sci*. 2020; 20(1): 324–37.
 57. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egorin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016; 17(2): 317–24.
 58. Rehman T., Shabbir M.A., Inam-Ur-Raheem M. et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Sci Nutr*. 2020; 8(9): 4696–4707.
 59. Schiuma N., Costantino A., Bartolotti T. et al. Micronutrients in support to the one carbon cycle for the modulation of blood fasting homocysteine in PCOS women. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(6): 779–86.
 60. Takahashi N., Li F., Fukushima T. et al. Vitamin B₃ Nicotinamide: A Promising Candidate for Treating Preeclampsia and Improving Fetal Growth. *Tohoku J Exp Med*. 2018; 244(3): 243–8.
 61. Yilmaz M., Arikan S., Türkön H. Plasma homocysteine levels in patients with keratoconus. *ClinExpOptom*. 2020; 103(6): 804–7.
 62. Zaric B.L., Obradovic M., Bajic V. et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem*. 2019; 26(16): 2948–61.

REFERENCES

1. Alekseyev V.V., Alipov A.N., Andreyev V.A. i dr. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian)
2. Balakina M.Ye., Degtyareva Ye.V., Nekrasov M.S. i dr. Stress rannego perioda zhizni kak faktor riska razvitiya pereyedaniya u detey. [Early life stress as a risk factor for overeating in children]. *Children's Medicine of North-West. Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 40–1. (in Russian)
3. Boyarskiy K.Yu., Gaydukov S.N., Chinchaladze A.S. Faktory, opredelyayushchiye ovarial'nyy rezerv zhenshchiny. [Factors determi-



- ning a woman's ovarian reserve]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2009; 58(2): 65–71. (in Russian)
4. Brus T.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Sposob modelirovaniya zhirovoy bolezni pecheni smeshannogo geneza u kryv. [A method for modeling fatty liver disease of mixed genesis in rats]. Pat. 2757199. Rossiyskaya Federatsiya MPK A61D 99/00, G09B 23/28, C13K 11/00. № 2020139933; zavl. 03.12.2020, opubl. 12.10.2021, Byul. №29. (in Russian)
 5. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenoch-noy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga. [Correction of hepatic dysfunction on the model of an extensive deep burn]. Pediatr. 2017; 8(2): 62–7. (in Russian)
 6. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Vasil'yeva A.V. i dr. Morfologicheskiye izmeneniya pecheni pri zhirovoy distrofii razlichnoy etiologii. [Morphological changes in the liver in fatty degeneration of various etiologies]. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2021; 6(3): 21–6. (in Russian)
 7. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Zabezhinskiy M.M., Vasil'yeva A.V. Osobennosti modelirovaniya zabolevaniy pecheni razlichnoy etiologii. [Features of modeling liver diseases of various etiologies]. Forcipe. 2021; 4(3): 162–3. (in Russian)
 8. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Sravnitel'naya kharakteristika modeley zhirovoy distrofii pecheni razlichnogo geneza. [Comparative characteristics of models of fatty degeneration of the liver of various origins]. Children's Medicine of North-West. 2021; 9(1): 66–7. (in Russian)
 9. Brus T.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A. Disfunktsiya pecheni v patogeneze ozhogovoy bolezni i yeye korrektsiya suksinatso-dержashchimi preparatami. [Liver dysfunction in the pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing drugs]. Pediatr. 2016; 7(4): 132–41. (in Russian)
 10. Vasil'yev A.G., Zaslavskiy D.V., Trashkov A.P. i dr. Izmeneniya gormonal'nogo statusa u patsiyentov s ochagovym vul'garnym psoriazom. [Changes in hormonal status in patients with focal psoriasis vulgaris]. Vestnik dermatologii i venerologii. 2011; 5: 88–90. (in Russian)
 11. Vasil'yev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musayev S.A. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiazia. [Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of staghorn nephrolithiasis]. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova. 2009; 4(33): 183–6. (in Russian)
 12. Vasil'yev A.G., Churilov L.P., Trashkov A.P., Utekhin V.I. Evolyutsiya immunnoy sistemy i regulatorynyye efekty antitel. [Evolution of the immune system and regulatory effects of antibodies]. Tsitologiya. 2018; 60(2): 71–80. (in Russian)
 13. Yevsyutina Ye.P., Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Aleksandrovich Yu.S. Profilaktika toksichnosti pri khimioterapii vysokimi dozami metotreksata u detey. [Prevention of toxicity during chemotherapy with high doses of methotrexate in children]. Pediatr. 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98 (in Russian)
 14. Yerkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya. i dr. Sopostavimyy analiz vzaimootnosheniy dliny tela i razmerov vnutrennikh organov u podrostkov. [Comparable analysis of the relationship between body length and the size of internal organs in adolescents]. Pediatr. 2021; 12(2): 19–28. (in Russian)
 15. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya Ye.B. Rol' povrezhdayushchikh endoteliy faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyykh vidov sporta. [The role of endothelial-damaging factors in the pathogenesis of overexertion cardiomyopathy in team sports athletes]. Pediatr. 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62 (in Russian)
 16. Strukov D.V., Aleksandrovich Yu.S., Vasil'yev A.G. Aktual'nyye problemy sepsisa i septicheskogo shoka. [Actual problems of sepsis and septic shock]. Pediatr. 2014; 5(2): 81–7. (in Russian)
 17. Tagirov N.S., Nazarov T.Kh., Vasil'yev A.G. i dr. Opyt primeneniya chreskozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni. [Experience in the use of percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2012; 4(45): 30–3. (in Russian)
 18. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Biokhimicheskiy profil kryv s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni razlichnoy stepeni tyazhesti i yego korrektsiya preparatom Remaxol. [Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol]. Pediatr. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian)
 19. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u kryv i metody yeye korrektsii. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods for its correction]. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2017; 2(4): 11–7. (in Russian)
 20. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Dement'yeva Ye.A. i dr. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza kryv pri razvitiy eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa. [Comparative characteristics of disturbances in the functioning of the plasma component of the hemostasis system in rats during the development of experimental tumors of various histological types]. Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2011; 1(33): 148–53. (in Russian)
 21. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochek u kryv. [Metabolic therapy of urolithiasis in various models of kidney damage in rats]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2015; 78(3): 17–21. (in Russian)
 22. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Tsygan N.V. Antitromboticheskaya terapiya v onkologii: sovremennoye sostoyaniye problemy i nereshenyye voprosy. [Antithrombotic therapy in oncology: current state of the problem and unresolved issues]. Pediatr. 2012; 3(2): 3–19. (in Russian)
 23. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S. i dr. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. [Leukemia P-388 in CDF1 mice as a test system for tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulability]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2014; 158(10): 500–2. (in Russian)
 24. Khaytsev N.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Vliyaniye vozrasta i pola na kharakter otvetnykh reaktsiy belykh kryv pri deystvii

- khronicheskoy gipoksicheskoy gipoksii. [Influence of age and gender on the nature of responses of white rats under the action of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr.* 2015; 6(2): 71–7. (in Russian)
25. Tsygan N.V., Odinak M.M., Peleshok A.S. i dr. Neyroprotektsiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty. [Neuroprotection in reconstructive operations on the aortic arch]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii.* 2012; 2(38): 119–27. (in Russian)
 26. Shemerovskiy K.A., Brus T.V., Pyurveyev S.S. Sindrom bradienterii oslablyayet immunnuyu sistemu i ponizhayet uroven' kachestva zhizni studentov-pediatrov. [Bradyenteria syndrome weakens the immune system and lowers the quality of life of pediatric students]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya.* 2021; 6(2): 15–9. (in Russian)
 27. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(4): 1421.
 28. Cappuccilli M., Bergamini C., Giacomelli F.A. et al. Vitamin B Supplementation and Nutritional Intake of Methyl Donors in Patients with Chronic Kidney Disease: A Critical Review of the Impact on Epigenetic Machinery. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1234.
 29. Chaudhry S.H., Taljaard M., MacFarlane A.J. et al. The determinants of maternal homocysteine in pregnancy: findings from the Ottawa and Kingston Birth Cohort. *PublicHealthNutr.* 2020; 23(17): 3170–80.
 30. Djuric D., Jakovljevic V., Zivkovic V., Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96(10): 991–1003.
 31. Diwaker A., Kishore D. Evaluation of Plasma Homocysteine Levels in Patients of PCOS. *J Assoc Physicians India.* 2018; 66(10): 17–20.
 32. Dong H., Pi F., Ding Z. et al. Efficacy of Supplementation with B Vitamins for Stroke Prevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0137533.
 33. Elsherbiny N.M., Sharma I., Kira D. et al. Homocysteine Induces Inflammation in Retina and Brain. *Biomolecules.* 2020; 10(3): 393.
 34. Esse R., Barroso M., Tavares de Almeida I., Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4): 867.
 35. Ghoual A., Moudilou E., Cherifi MEH. et al. The role of homocysteine in seminal vesicles remodeling in rat. *Folia Histochem Cytobiol.* 2017; 55(2): 62–73.
 36. Gunduz M., Gunduz E., Kircelli F. et al. Role of surrogate markers of atherosclerosis in clinical and subclinical thyroidism. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 109797.
 37. Hannibal L., Blom H.J. Homocysteine and disease: Causal associations or epiphenomenons? *Mol Aspects Med.* 2017; 53: 36–42.
 38. Hasan T., Arora R., Bansal A.K. et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med.* 2019; 51(2): 1–13.
 39. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *PhysiolRev.* 2019; 99(1): 555–604.
 40. Ji Y., Lyu P., Jin W. et al. Homocysteine: A modifiable culprit of cognitive impairment for us to conquer? *J Neurol Sci.* 2019; 404: 128–36.
 41. Jiang H., Li C., Wei B. et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol.* 2018; 17(3): 523–6.
 42. Jing M., Rech L., Wu Y. et al. Effects of zinc deficiency and zinc supplementation on homocysteine levels and related enzyme expression in rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 30: 77–82.
 43. Kamat P.K., Mallonee C.J., George A.K. et al. Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016; 40(12): 2474–81.
 44. Kaya B., Ates E., Paydas S. et al. Evaluation of the Relationship Between Homocysteine, Parathormone, Vitamin D₃, and Bone Mineral Densitometry in Recipients of Kidney Transplant. *Transplant Proc.* 2019; 51(7): 2324–9.
 45. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy — A Review. *Nutrients.* 2016; 8(2): 68.
 46. Kim K., Mills J.L., Michels K.A. Dietary Intakes of Vitamin B-2 (Riboflavin), Vitamin B-6, and Vitamin B-12 and Ovarian Cycle Function among Premenopausal Women. *J Acad Nutr Diet.* 2020; 120(5): 885–92.
 47. Kirac D., Negis Y., Ozer N.K. Vitamin E attenuates homocysteine and cholesterol induced damage in rat aorta. *Cardiovasc Pathol.* 2013; 22(6): 465–72.
 48. Krishnaveni G.V., Veena S.R., Johnson M. et al. Maternal B12, Folate and Homocysteine Concentrations and Offspring Cortisol and Cardiovascular Responses to Stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(7): e2591–9.
 49. Langan R.C., Zawistoski K.J. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2011; 83(12): 1425–30.
 50. Liu C., Luo D., Wang Q. et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: the Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20(1): 176.
 51. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension-A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications. *J Obstet Gynaecol India.* 2016; 66(Suppl 1): 167–71.
 52. Mishra J., Tomar A., Puri M. et al. Trends of folate, vitamin B₁₂, and homocysteine levels in different trimesters of pregnancy and pregnancy outcomes. *Am J Hum Biol.* 2020; 32(5): e23388.
 53. Mutairi Al. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020; 12: DOI: 10.1177/11795735209622300.
 54. Noll C., Lacraz G., Ehses J. et al. Early reduction of circulating homocysteine levels in Goto-Kakizaki rat, a spontaneous nonobese model of type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1812(6): 699–702.
 55. Nwogu C.M., Okunade K.S., Adenekan M.A. et al. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Ann Afr Med.* 2020; 19(2): 113–8.
 56. Onyemelukwe O.U., Maiha B.B. Relationship between plasma homocysteine and blood pressure in hypertensive Northern-Nigerians. *Afr Health Sci.* 2020; 20(1): 324–37.
 57. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egorin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology.* 2016; 17(2): 317–24.

58. Rehman T., Shabbir M.A., Inam-Ur-Raheem M. et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Sci Nutr.* 2020; 8(9): 4696–4707.
59. Schiuma N., Costantino A., Bartolotti T. et al. Micronutrients in support to the one carbon cycle for the modulation of blood fasting homocysteine in PCOS women. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43(6): 779–86.
60. Takahashi N., Li F., Fushima T. et al. Vitamin B₃ Nicotinamide: A Promising Candidate for Treating Preeclampsia and Improving Fetal Growth. *Tohoku J Exp Med.* 2018; 244(3): 243–8.
61. Yilmaz M., Arikan S., Türkön H. Plasma homocysteine levels in patients with keratoconus. *ClinExpOptom.* 2020; 103(6): 804–7.
62. Zarić B.L., Obradović M., Bajić V. et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr Med Chem.* 2019; 26(16): 2948–61.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется по адресу электронной почты avas7@mail.ru с пометой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются онлайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключение (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: srcrcenter@mail.ru

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинписного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных инфор-

мационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки и все надписи должны иметь перевод).

Структура основного текста статьи: введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что

в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.

- Список литературы обязательно в алфавитном порядке: сначала все отечественные, затем иностранные авторы с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общепотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо» [34].)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник. 6-е изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б.С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларинг. Беларуси: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные). Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Peri-neology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and

acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

Пример списка литературы, включающего транслированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

и т.д.

REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

Etc.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакция передает право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: scrcenter@mail.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research.

