

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092.9

Булгакова Я.В.¹, Савилов П.Н.^{2,3}

Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система головного мозга крыс при адаптации к гипероксической нагрузке

¹ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2;

²ТОГБУЗ «Тамбовская ЦРБ»,

392624, Тамбовская обл, Тамбовский р-н, с. Покрово-Пригородное, ул. Полевая, д. 4;

³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Введение. Повышение эффективности гипербарической терапии при лечении очаговой патологии невозможно без знания механизмов адаптации органов и тканей не вовлечённых в патологический процесс к терапевтическим режимам гипербарической оксигенации (ГБО). **Цель исследования** – изучение влияния одно- и многократного применения ГБО в терапевтическом режиме на процессы ПОЛ и антиоксидантную систему нейронов филогенетически различных структур головного мозга.

Методика. Опыты проведены на 213 белых крысах-самцах массой 180-230 г. ГБО проводили медицинским кислородом в экспериментальной барокамере объемом 90 л, в режиме 2 ата- 50 мин, 1 сеанс в сутки в утренние часы. Всего 18 сеансов ГБО. Исследования проводили после 1, 5, 10 и 18-го сеансов ГБО. В стволе, мозжечке и полушариях головного мозга, определяли содержание продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряжённых триенов (КДиСТ), малонового диальдегида (МДА). Состояние антиоксидантной системы оценивали по содержанию эндогенных антиоксидантов: мочевины, мочевой кислоты (МК), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

Результаты. Установлено, что ПОЛ в филогенетически разнородных структурах головного мозга обладает различной чувствительностью как к одно-, так и многократному применению ГБО. Это проявляется разнонаправленными (стимуляция, торможение) реакциями образования ДК и КДиСТ в зависимости от количества сеансов ГБО. Это утверждение справедливо и для процессов образования ДК и КДиСТ из нейтральных липидов и фосфолипидов в пределах одного отдела мозга. По мере увеличения числа сеансов ГБО, происходит формирование рефрактерности реакций ПОЛ. Это сопровождается нормализацией в тканях мозга концентрации МДА, повышенной после 1-го и 5-го сеансов ГБО. Не изменяется содержание мочевины, курс ГБО стимулирует накопление в исследуемых тканях МК после 5-го и 10-го сеансов ГБО. Активность каталазы снижается в стволе после 5-го и увеличивалась в мозжечке и полушариях после 10-го сеансов ГБО. Активность СОД в исследуемых отделах мозга возрастает после первого сеанса и остаётся повышенной в течение всего курса ГБО.

Заключение. Применение 18-дневного курса ГБО в терапевтическом режиме (2 ата- 50 мин, 1 сеанс в сутки) не вызывает стойкого накопления продуктов ПОЛ (ДК, КДиСТ и МДА) в стволе, мозжечке и полушариях головного мозга крыс, а также истощения антиоксидантной системы. Последнее проявляется сохранением реакции нейронов на ГБО стойким увеличением активности СОД, тогда как увеличение активности каталазы и накопление МК носит временный характер.

Ключевые слова: гипероксия; мозг; адаптация; перекисное окисление липидов; антиоксиданты

Для цитирования: Булгакова Я.В., Савилов П.Н. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система головного мозга крыс при адаптации к гипероксической нагрузке. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 63(3): 80-90.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.80-90

Участие авторов: проведение экспериментов на животных и статистическая обработка полученных данных – Булгакова Я.В.; консультация по методикам исследования, написание статьи – Савилов П.Н.; обсуждение полученных данных, редактирование – Савилов П.Н., Булгакова Я.В.

Для корреспонденции: Савилов Павел Николаевич, e-mail: p_savilov@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.05.2022

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

Bulgakova Ya.V.¹, Savilov P.N.^{1,2}

Lipid peroxidation and the antioxidant system of the rat brain in adaptation to hyperoxic load

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya St. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation;²Tambov Central District Hospital, Polevaya St. 4, Pokrovo-Prigorodnoye Village 392624, Tambov District, Tambov Region, Russian Federation;³Burdenko Voronezh State Medical University, Studencheskaya St. 10, Voronezh 394036, Russian Federation

Enhancing the effectiveness of hyperbaric therapy in the treatment of focal pathology is impossible without knowledge of the mechanisms of adaptation to therapeutic modes of hyperbaric oxygenation (HBO) of the organs and tissues not involved in the pathological process. **The aim** was to study the effects of single and repeated administration of HBO in the therapeutic mode on lipid peroxidation (LP) and the antioxidant system of neurons in phylogenetically different brain structures.

Methods. The experiments were performed on 213 white male rats weighing 180-230 g. HBO was created with medical oxygen in a 90-liter experimental pressure chamber (18 HBO sessions at 2 ata for 50 min, daily, in the morning). The measurements were made after the 1st, 5th, 10th, and 18th HBO sessions. The LP products measured in the brainstem, cerebellum, and hemispheres included conjugated dienes (CD), ketodienes, and conjugated trienes (KD&CT), and malondialdehyde (MDA). The state of the antioxidant system was assessed by the concentrations of endogenous antioxidants, urea, uric acid (UrAc), and superoxide dismutase (SOD) and catalase activities.

Results. In phylogenetically heterogeneous structures of the brain, LP showed different sensitivity both to single and multiple use of HBO. This was evident as multidirectional (stimulation, inhibition) responses of the CD and KD&CT formation, depending on the number of HBO sessions. This was also true for the formation of CD and KD&CT from neutral lipids and phospholipids in the same brain structure. As the number of HBO sessions was increased, the refractoriness of LP reactions developed. This was accompanied by normalization of the tissue concentrations of MDA, which had been increased after the 1st and 5th HBO sessions. Without changing the tissue concentrations of urea, the course of HBO stimulated the accumulation of UrAc after the 5th and 10th HBO sessions. The catalase activity decreased in the brainstem after the 5th and increased in the cerebellum and hemispheres after the 10th HBO sessions. The activity of SOD in the studied brain structures increased after the first session and remained elevated throughout the course of HBO.

Conclusion. The 18-day course of HBO in a therapeutic mode does not cause persistent accumulation of LP products (CD, KD&CT, and MDA) in the rat brainstem, cerebellum and hemispheres or exhaustion of the antioxidant system. The latter is evident as the preservation of the neuronal response to HBO and the steadily increased activity of SOD while the increased activity of catalase and the accumulation of uric acid were transient.

Keywords: hyperoxia; brain; adaptation; lipid peroxidation; antioxidants

For citation: Bulgakova Ya.V., Savilov P.N. Lipid peroxidation and the antioxidant system of the rat brain during adaptation to hyperoxic load. *Pathological Physiology and Experimental Therapy (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 80-90. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.80-90

For correspondence: Pavel N. Savilov, Doctor of medical Sciences, Professor, anesthesiologist, Tambov Regional State Hospital «Тамбовская ЦРЛ», e-mail: p_savilov@rambler.ru

Author's contribution: conducting experiments on animals and statistical processing of the data – Bulgakova Ya.V.; consultation on research methods, writing an article – Savilov P.N.; discussion of the data obtained; editing – Savilov P.N., Bulgakova Ya.V.

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Information about the authors:

Bulgakova Ya.V., <https://orcid.org/0000-0001-8665-0167>

Savilov P.N., <https://orcid.org/0000-0003-0506-8939>

Received 21.05.2022

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

Введение

Одним из условий повышения эффективности и безопасности гипербарической кислородной терапии является изучение не только механизмов лечебного действия гипербарического кислорода при конкретной патологии, но и адаптивных реакций на гипероксию тканей и органов больного организ-

ма не вовлечённых в патологический процесс [1, 2]. Во-первых, это необходимо для правильной оценки прогнозируемого и ожидаемого лечебных эффектов гипероксии, равно как и для интерпретации результатов рутинных клинико-функциональных исследований. Во-вторых, это имеет особое значение для гипероксического прекондиционирования, т. е. применения сеансов ГБО для повышения устойчи-

ности как здорового, так и больного организма к действию чрезвычайного раздражителя (патогена) [3]. В частности доказана способность превентивного применения ГБО предупреждать как снижение работоспособности и выносливости при физической и психологической нагрузке [4], так и устранять риск отёка – вклинивания головного мозга при операции на мозге в области задней черепной ямки [5]. В свете вышеизложенного особое значение приобретает изучение реакций адаптации клеток здоровых органов и тканей к гипероксической нагрузке при курсовом использовании ГБО в терапевтическом (а не токсическом!) режиме. Особое значение при этом имеет изучение реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы нейронов интактного головного мозга, которые, как известно [6], вовлекаются в процесс формирования эпилептиформных судорог при кислородном отравлении. Вместе с тем, необходимо отметить, что последнее обнаружено при режимах ГБО не применяемых в клинике [6]. Что касается влияния терапевтических режимов ГБО на ПОЛ и антиоксидантную систему головного мозга в норме и патологии, то этому вопросу посвящены единичные исследования [7, 8].

Цель исследования – изучение влияния одно- и многократного применения ГБО в терапевтическом режиме на ПОЛ и антиоксидантную систему нейронов филогенетически различных структур головного мозга.

Методика

Опыты проведены на 213 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–230 г в экспериментальной лаборатории кафедры нормальной физиологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко. ГБО проводили медицинским кислородом в экспериментальной барокамере объемом 90 л, в «мягком» режиме 2 ата- 50 мин изопрессии, 1 сеанс в сутки в утренние часы. Животные были распределены на 5 серий опытов: 1 серия – интактные животные (норма); 2, 3, 4 и 5 серии – животные, исследованные, соответственно, после 1-го, 5-го, 10-го и 18-го сеанса ГБО. Объектом исследования служили большие полушария, мозжечок и ствол головного мозга. Проведение работ осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных. Исследование одобрено Этической комиссией Воронежского государственного медицинского университета.

В качестве обезболивания при манипуляциях и декапитации применялся ингаляционный наркоз медицинским эфиром. Мозг перфузировали ледяным изотоническим раствором хлорида калия (15–20 мл). Эффективность перфузии (по гемоглобину) составляла 93–98%, учитывая данные о кровенаполнении головного мозга [9]. Головной мозг извлекали на льду, выделяли ствол, мозжечок и большие полушария. Одни навески ткани гомогенизировали в растворе трис-НСI буфера (0,25М) при температуре 1–3 °С, другие экстрагировали 17% раствором трихлоруксусной кислоты при такой же температуре (гомогенизатор тефлон-40 стекло, 5 тыс об/мин). Пробы центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость использовали для определения биохимических показателей. Определение продуктов ПОЛ в отделах головного мозга проводили после экстракции биологических субстратов в смеси гептан-изопропанол. Ранее было установлено, что нейтральные липиды (триглицериды) экстрагируются гептаном, полярные липиды (фосфолипиды) – в изопропанол [10]. Содержание продуктов ПОЛ (изолированные двойные связи, диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КДиСТ)) определяли на спектрофотометре «СФ-46» соответственно при длинах волн 220, 232 и 278 нм [10]. Рассчитывали окислительный индекс ДК и КДиСТ по соотношению E232/E220 и E278/E220, которое выражали в единицах окислительного индекса [10]. Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли тиобарбитуровым методом [11], мочевины – диацетилмоноксидом [12], мочевой кислоты – фенантролиновым методом [13]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли методом хемилюминисценции [14], активность каталазы – спекрофотометрически с молибдатом аммония [15].

Результаты исследований обработаны статистически с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни после предварительной проверки гипотезы о нормальности выборочного распределения. Статистический анализ проводили с использованием пакетов «Microsoft Exel», Statistica 5.0 Statsoft» и «Biostat».

Результаты и обсуждение

Как показали наши исследования изопропанольных экстрактов головного мозга, однократный сеанс ГБО статистически значимо увеличивал (в 2,9 раза) окислительный индекс КДиСТ в стволе и снижал на 49% содержание ДК в полушариях головного мозга крыс (табл. 1). Увеличение количества сеансов до 5 нормализовало окислительный индекс

КТДиСТ в стволе головного мозга на фоне снижения на 41% содержания в нем ДК; в мозжечке и полушариях исследуемые показатели значимо не отличались от нормы (табл. 1). После 10-го сеанса ГБО отмечено увеличение концентрации ДК на 58% в стволе головного мозга **относительно 5-го сеанса** и на 118% в полушариях по сравнению с однократным применением ГБО, т. е. практически нормализовалась. Это сопровождалось увеличением по сравнению с нормой концентрации ДК и КДиСТ в ткани мозжечка, соответственно, на 58% и 67% (табл. 1). После 18-го сеанса ГБО содержание ДК в стволе головного мозга снижалось на 52% по сравнению с предыдущим периодом исследования до нормы (табл. 1). В полушариях головного мозга после 18-го сеанса ГБО исследуемые показатели продолжали оставаться в пределах нормы; в мозжечке концентрация ДК значимо не отличалась от неё, но была на 62% ниже, чем после 10-го сеанса ГБО (табл. 1). Окислительный индекс ДК в мозжечке после 18-го сеанса ГБО был значимо ниже не только

относительно нормы, но и предыдущего периода исследования (табл. 1).

Исследование гептановых экстрактов головного мозга крыс, показало, что однократный сеанс ГБО вызывает снижение содержания ДК и КДиСТ в полушариях, соответственно, на 61% и 38%, на фоне увеличения их окислительных индексов на 121% и 101% соответственно (табл. 2). В мозжечке при этом имело место избирательное снижение (на 65%) содержания КДиСТ, тогда как в стволе мозга исследуемые показатели оставались в пределах нормы (табл. 2). Увеличение количества сеансов до 5 вызывало снижение на 48% концентрации ДК в стволе мозга, не изменяя её в полушариях, где она оставалась на 64% ниже нормы (табл. 2).

В мозжечке после 5-го сеанса ГБО имело место снижение на 62% окислительного индекса КДиСТ (табл. 2). Увеличение количества сеансов ГБО до 10 не приводило к значимым изменениям по сравнению с нормой исследуемых показателей в полушариях и мозжечке (табл. 2). При этом обнаружено сни-

Таблица 1/Table 1

Содержание и окислительные индексы диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов в изопропанольных экстрактах головного мозга крыс при ГБО, (M ± m)

Content and oxidative indices of diene conjugates, ketodienes and conjugated trienes in isopropanol extracts of rat brain in HBO (M ± m)

Отдел мозга	Series of experiment	Diene conjugates Δ232/ml gomogenat	Oxidative index of DC, Δ232/Δ220	Ketodienes and conjugated trienes, Δ278/ml gomogenat	Oxidative index of KD&CT Δ278/Δ220
Ствол Brain stem	Control (8)	1,72 ± 0,20	0,67 ± 0,05	0,86 ± 0,11	0,22 ± 0,02
	1 session (7)	1,73 ± 0,27	0,70 ± 0,01	1,19 ± 0,33	0,64 ± 0,22*
	5 sessions (7)	1,02 ± 0,21*	0,67 ± 0,08	0,65 ± 0,07	0,30 ± 0,05
	10 sessions (8)	2,09 ± 0,15*	0,72 ± 0,03	0,84 ± 0,08	0,29 ± 0,01**
	18 sessions (7)	1,01 ± 0,33*	0,54 ± 0,03	0,69 ± 0,09	0,40 ± 0,08
Мозжечок Cerebellum	Control (8)	1,68 ± 0,19	0,73 ± 0,06	0,69 ± 0,08	0,42 ± 0,09
	1 session (7)	1,66 ± 0,42	0,75 ± 0,04	0,81 ± 0,13	0,34 ± 0,07
	5 sessions (7)	1,76 ± 0,41	0,72 ± 0,07	0,71 ± 0,16	0,27 ± 0,02
	10 sessions (8)	2,63 ± 0,32	0,81 ± 0,01	1,15 ± 0,23*	0,36 ± 0,06
	18 sessions (7)	1,01 ± 0,34*	0,49 ± 0,09**♦	0,56 ± 0,14	0,31 ± 0,07
Полушария Hemispheres	Control (8)	2,28 ± 0,32	0,82 ± 0,07	1,02 ± 0,09	0,38 ± 0,05
	1 session (7)	1,16 ± 0,17*	0,50 ± 0,11	0,78 ± 0,14	0,34 ± 0,05
	5 sessions (7)	1,49 ± 0,26	0,72 ± 0,05	0,72 ± 0,24	0,24 ± 0,03
	10 sessions (8)	2,54 ± 0,35*	0,83 ± 0,02*	0,73 ± 0,11	0,30 ± 0,01
	18 sessions (7)	1,76 ± 0,33	0,66 ± 0,03*	1,07 ± 0,20	0,39 ± 0,06

Примечание. * ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий по сравнению с контролем, • ($p < 0,05$) – по сравнению с 1-м сеансом, ■ ($p < 0,05$) – по сравнению с 5-м сеансом, ♦ ($p < 0,05$) – по сравнению с десятым сеансом. В скобках – число животных.

Note. * ($p < 0,05$) – reliability of differences compared to the control, • ($p < 0,05$) – reliability of differences compared to 1 session, ■ ($p < 0,05$) – reliability of differences compared to the 5 session, ♦ ($p < 0,05$) reliability of differences compared to 10 session. In parentheses – the number of animals.

Таблица 2/Table 2

Содержание и окислительные индексы диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов в гептановых экстрактах головного мозга крыс при ГБО, (M ± m)

Content and oxidative indices of diene conjugates, ketodienes and conjugated trienes in heptane extracts of rat brain in HBO, (M ± m)

Отдел мозга	Series of experiment	Diene conjugates Δ232/ml gomogenat	Oxidative index of DC, Δ232/Δ220	Ketodienes and conjugated trienes, Δ278/ml g omogenat	Oxidative index of KD&CT Δ278/Δ220
Ствол Brain stem	Control (8)	1,45 ± 0,14	0,91 ± 0,10	0,73 ± 0,14	0,48 ± 0,12
	1 session (7)	1,15 ± 0,29	1,36 ± 0,41	0,81 ± 0,31	0,98 ± 0,45
	5 sessions (7)	0,76 ± 0,08*	0,74 ± 0,04	0,53 ± 0,27	0,53 ± 0,29
	10 sessions (8)	0,78 ± 0,13*	0,68 ± 0,03*	0,40 ± 0,15	0,34 ± 0,09
	18 sessions (7)	0,88 ± 0,33	0,74 ± 0,06	0,31 ± 0,10*	0,52 ± 0,22
Мозжечок Cerebellum	Control (8)	1,06 ± 0,18	0,89 ± 0,15	0,92 ± 0,21	0,66 ± 0,10
	1 session (7)	0,52 ± 0,15	0,76 ± 0,17	0,32 ± 0,06*	0,39 ± 0,02
	5 sessions (7)	0,78 ± 0,11	0,83 ± 0,08	0,46 ± 0,24	0,28 ± 0,13*
	10 sessions (8)	0,70 ± 0,05	0,70 ± 0,02	0,38 ± 0,13	0,38 ± 0,09
	18 sessions (7)	0,89 ± 0,21	0,78 ± 0,11	0,23 ± 0,09*	0,28 ± 0,13*
Полушария Hemispheres	Control (8)	1,50 ± 0,25	0,77 ± 0,04	0,71 ± 0,11	0,45 ± 0,06
	1 session (7)	0,58 ± 0,12*	1,70 ± 0,48	0,44 ± 0,04	0,91 ± 0,10*
	5 sessions (7)	0,54 ± 0,06*	0,70 ± 0,14	0,29 ± 0,09*	0,65 ± 0,28
	10 sessions (8)	1,35 ± 0,12 · ■	0,81 ± 0,01	0,60 ± 0,13	0,39 ± 0,06 ·
	18 sessions (7)	1,17 ± 0,21 · ■	0,88 ± 0,05	0,40 ± 0,25	0,37 ± 0,11 ·

Примечание. * ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий по сравнению с контролем, • ($p < 0,05$) – по сравнению с 1-м сеансом, ■ ($p < 0,05$) – по сравнению с 5-м сеансом. В скобках - число животных по сериям опытов.

Note. * ($p < 0.05$) – reliability of differences compared to the control, • ($p < 0.05$) – reliability of differences compared to the first session, ■ ($p < 0.05$) – reliability of differences compared to the fifth session. In parentheses – the number of animals according to the series of experiments.

жение в гептановом экстракте ствола головного мозга содержания ДК и их окислительного индекса, соответственно, на 46% и 25% (табл. 2). Если число сеансов увеличивалось до 18, то в гептановом экстракте исследуемых тканей головного мозга выявлено снижение, относительно нормы, концентрации КДиСТ в стволе и мозжечке, соответственно, на 59% и 75%. В мозжечке при этом имело место снижение 58% окислительного индекса КДиСТ (табл. 2). Одновременно обнаружено значимое снижение содержания ДК в изопропанольном экстракте ствола и мозжечка относительно 10-го сеанса ГБО, это сопровождалось снижением окислительного индекса ДК (табл. 1). В полушариях после 18-го сеанса ГБО исследуемые показатели практически не отличались от нормы (табл. 1, 2).

Приведённые результаты показывают, что нейтральные липиды (триглицериды) и полярные липиды (фосфолипиды) в филогенетически отличных отделах головного мозга по-разному реагировали не только на однократный сеанс ГБО, но и на повышение гипероксической нагрузки путём увеличения количе-

ства сеансов ГБО. Кроме этого и в пределах исследуемого отдела головного мозга имела место неоднозначная реакция триглицеридов и фосфолипидов на гипероксию. Если на однократный сеанс ГБО (2-я серия) липиды ствола головного мозга отвечали увеличением окислительного индекса КТиСТ в обоих экстрактах, то в полушариях он увеличивался только в гептановом экстракте вместе с окислительным индексом ДК. Изменение концентраций продуктов ПОЛ после одного сеанса ГБО выявило снижение содержания ДК изопропанольном (табл. 1) и гептановом (табл. 2) экстрактах полушарий, тогда как КДиСТ снижалась в гептановом экстракте мозжечка (табл. 2). Общеизвестно, что ДК и КДиСТ являются ранними продуктами активации ПОЛ, поэтому снижение их концентрации в исследованных структурах на фоне отсутствия изменения их окислительного индекса указывает на ГБО-детерминированное вовлечение этих веществ в сопряжённые метаболические реакции.

В свою очередь окислительный индекс ДК и КДиСТ, рассчитываемый как отношение концен-

траций ДК и КДиСТ к количеству изолированных двойных связей, характеризует скорость образования данных продуктов ПОЛ [10]. Поэтому, обнаруженные изменения окислительного индекса КДиСТ в головном мозге после однократного применения ГБО (табл. 1, 2), позволяют говорить об избирательной стимуляции гипербарическим кислородом образования КДиСТ из нейтральных липидов и фосфолипидов в стволе и ДК с КДиСТ из фосфолипидов в полушариях головного мозга.

При увеличении числа сеансов ГБО до 5 (3-я серия) данный стимулирующий эффект гипербарического кислорода нивелировался, проявляясь нормализацией окислительного индекса ДК и КДиСТ в указанных экстрактах тканей головного мозга (табл. 1, 2). При этом сохранялась рефрактерность (отсутствие реакции на воздействие) к гипероксии образования ДК из нейтральных липидов во всех исследуемых отделах головного мозга и образование ДК из фосфолипидов в стволе и мозжечке. В пользу этого говорит отсутствие значимых различий окислительных индексов ДК по сравнению с аналогичными показателями после 1 сеанса ГБО (табл. 1, 2). Вместе с тем после 5-го сеанса ГБО сохранялось повышенное вовлечение в сопряжённые метаболические реакции ДК из нейтральных жиров и фосфолипидов в головном мозге, при активации данного процесса в стволе. Это проявлялось снижением концентрации указанных веществ в исследуемых экстрактах (табл. 1, 2). 5 сеансов ГБО прекращало в мозжечке активное вовлечение КДиСТ, образованных из фосфолипидов, в другие метаболические реакции, которое запускалось после однократного применения ГБО. Одновременно данный процесс стимулировался в полушариях, на что указывает снижение концентрации КДиСТ в гептановом экстракте (табл. 2).

При увеличении числа сеансов ГБО до 10 (4-я серия) рефрактерность к гипероксии процесса образования ДК из нейтральных липидов в исследуемых отделах мозга сохранялась, как и данная реакция при окислении фосфолипидов в мозжечке и полушариях. Не случайно окислительный индекс ДК у животных 4-й серии существенно не отличался от предыдущего периода исследования и нормы (табл. 1, 2). Но при этом в стволе и мозжечке происходило снижение вовлечения ДК, образовавшихся при окислении нейтральных липидов, в сопряжённые метаболические реакции. Это проявлялось увеличением их концентрации в изопропанольном экстракте на фоне отсутствия изменения их окислительного индекса (табл. 1).

Между тем, снижение окислительного индекса ДК и их содержания в гептановом экстракте

сте ствола головного мозга (табл. 2) указывает на избирательное ингибирование в нём образования ДК из фосфолипидов при увеличении числа сеансов с 5 до 10. Это сопровождалось увеличением образования из нейтральных жиров в стволе головного мозга КДиСТ, на что указывает увеличение их окислительного индекса, однако увеличение их содержания отмечено только в мозжечке (табл. 1). Сопоставление окислительного индекса и содержания КДиСТ позволяет сделать предположение, что увеличение числа сеансов с 5 до 10 избирательно вызывает в мозжечке накопление КДиСТ, получаемых при окислении нейтральных жиров, тогда как в стволе головного мозга стимулируется их вовлечение в сопряжённые метаболические реакции. Что касается полушарий головного мозга, то сохранение в пределах нормы ДК и КДиСТ после 10-го и 18-го сеансов ГБО (табл. 1 и 2) указывает на рефрактерность к указанным курсам ГБО (2 ата-50 мин) реакций образования этих веществ из нейтральных липидов и фосфолипидов, происходящих в данном отделе нервной системы.

Между тем, при увеличении числа сеансов ГБО с 10 до 18 гипербарический кислород, не влияя на образование ДК их фосфолипидов в мозжечке, ингибировал образование из них КДиСТ, что проявлялось снижением окислительного индекса и концентрации КДиСТ в гептановом экстракте мозжечка (табл. 2). Одновременно с этим в мозжечке животных 5-й серии тормозилось образование ДК из нейтральных липидов, на что указывает снижение их окислительного индекса в изопропанольном экстракте (табл. 1). Однако, это не приводило к уменьшению содержания ДК, как это было обнаружено в стволе головного мозга, хотя их образование не нарушалось. На это указывает сохранение в пределах нормы окислительного индекса ДК в изопропанольном экстракте после 18-го сеанса ГБО (табл. 1).

Одним из путей метаболических превращений ДК и КДиСТ является их вовлечение в образование малонового диальдегида (МДА). Как видно из рис. 1, однократный сеанс ГБО не вызывал увеличения концентрации МДА в стволе головного мозга. Однако, в мозжечке и больших полушариях концентрация возрастала, соответственно, на 57% и 64% (рис. 1). После 5-го сеанса концентрация МДА во всех исследованных отделах головного мозга (ствол, мозжечок, полушария) превышала норму, соответственно, на 177%, 97% и 224% (рис. 1). Однако, после 10-го сеанса ГБО концентрация МДА в стволе, мозжечке и больших полушариях головного мозга снизилась на 65%, 58% и 66% по сравнению с животными 3-й серии опытов до нормальных ве-

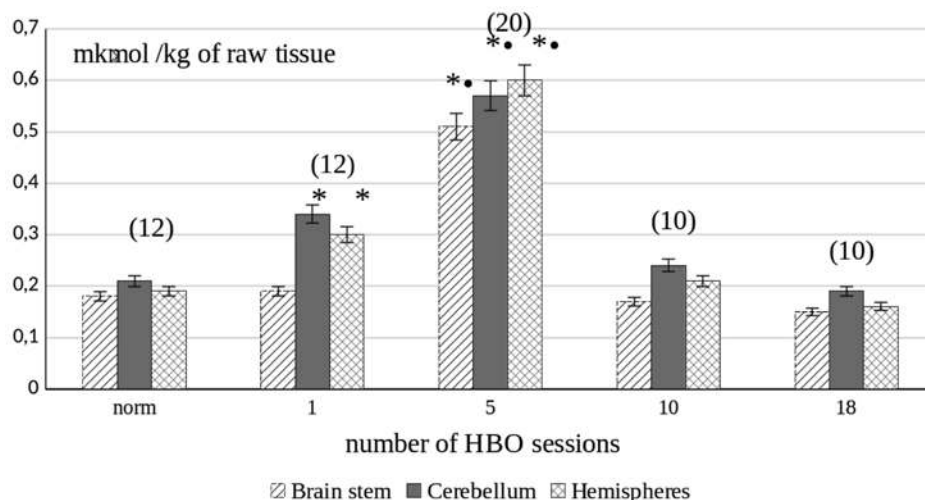


Рис. 1. Содержание малонового диальдегида в стволе, мозжечке и полушариях головного мозга крыс при гипербарической оксигенации. * ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий по сравнению с нормой, • ($p < 0,05$) – по сравнению с однократным применением ГБО.

Fig. 1. The content of malondialdehyde in the stem, cerebellum and hemispheres of the rat brain during hyperbaric oxygenation. * ($p < 0,05$) – the reliability of differences compared with the norm, • ($p < 0,05$) – compared with a single use of HBO.

личин, оставаясь на этом уровне и после 18-го сеанса ГБО (рис. 1).

Сопоставление в исследуемых структурах головного мозга крыс динамики изменения содержания в них МДА, ДК и КДиСТ в процессе гипероксической нагрузки позволяет сделать следующие выводы. Во-первых, выделить филогенетически детерминированную рефрактерность реакции образования МДА в стволе головного мозга на однократный сеанс ГБО в режиме 2 ата-50 мин. Одной из причин этого может служить более низкое по сравнению с полушариями и мозжечком содержание в стволе головного мозга полиеновых жирных кислот – основного субстрата ПОЛ [16]. Во-вторых, это зависимость участия ДК и КДиСТ в образовании МДА: а) от источника происхождения (нейтральные липиды или фосфолипиды); б) от отдела головного мозга (ствол, мозжечок полушария); в) от величины гипероксической нагрузки. Есть все основания полагать, что однократный сеанс ГБО стимулирует в полушариях головного мозга вовлечение в образование МДА диеновых конъюгатов, образуемых при окислении нейтральных жиров и фосфолипидов, тогда как в мозжечке в этот процесс при ГБО вовлекаются КДиСТ, образованные при окислении фосфолипидов.

Увеличение числа сеансов до 5 стимулирует образование МДА в стволе головного мозга из ДК, образуемых при окислении нейтральных жиров и фосфолипидов, тогда как в мозжечке увеличение концентрации МДА, вероятно, достигается за счёт стимуляции его об-

разования из других ранних продуктов ПОЛ, пример диалкилперекисей и гидроперекисей липидов. В полушариях головного мозга при пятидневном курсе ГБО в образование МДА вовлекаются ДК и КДиСТ, образованные при окислении фосфолипидов. Нельзя исключить что, увеличение вовлечения ранних продуктов активированного ПОЛ в образование МДА к пятикратной гипероксической нагрузке есть проявление филогенетически более древней реакции адаптации клеток к окислительному стрессу. Она заключается в превращении более агрессивных ранних продуктов ПОЛ в менее агрессивные вторичные (МДА). Известно, что ранние продукты ПОЛ, несмотря на свою «короткоживучесть» оказывают повреждающее действие на белковые молекулы, взаимодействуя с SH-, NH₂-, CH₂- группами [17].

Что касается нормализации содержания МДА в исследуемых структурах головного мозга после 10-го и 18-го сеансов ГБО (рис. 1), то можно предположить формирование рефрактерности ПОЛ к продолжающемуся гипероксическому воздействию. В настоящее время известно, что одним из механизмов повышения устойчивости липидного слоя биомембран к окислительному влиянию гипербарического кислорода является взаимодействие его компонентов с мочевиной. Доказано, что переход мочевины в связанное состояние с компонентами мембран клеток и субклеточных органелл, повышает их устойчивость к токсическим режимам гипероксии [18]. В наших ис-

Содержание мочевины (ммоль/кг сырой ткани) и мочевой кислоты (мкмоль/кг сырой ткани) в отделах головного мозга крыс при ГБО, (M±m)

The content of urea (mmol/kg of raw tissue) and uric acid (mmol/kg of raw tissue) in the brain of rats with HBO, (M±m)

№ Series	Series of experiments	метаболиты metabolites	Ствол Brain stem	Мозжечок Cerebellum	Полушария Hemispheres
1	Control (norm) n=15	Urea	3,86 ± 0,41	4,46 ± 0,46	4,28 ± 0,35
		Urea acid	144,7 ± 25,7	188,2 ± 16,2	176,3 ± 17,8
2	1 сеанс n=10 (session)	Urea	2,95 ± 0,38	3,67 ± 0,40	3,86 ± 0,45
		Urea acid	131,1 ± 23,2	169,2 ± 27,7	158,7 ± 30,5
3	5 сеансов (sessions) n=10	Urea	2,80 ± 0,30	3,44 ± 0,48	3,36 ± 0,28
		Urea acid	266,1 ± 16,1**	256,6 ± 15,9**	268,5 ± 47,6**
4	10 сеансов sessions n=12	Urea	3,05 ± 0,30	3,38 ± 0,33	4,07 ± 0,28
		Urea acid	254,8 ± 33,1**	250,7 ± 17,4**	179,8 ± 22,9
5	18 сеансов (sessions) n=12	Urea	3,21 ± 0,40	3,60 ± 0,41	3,22 ± 0,16
		Urea acid	228,1 ± 34,3	229,3 ± 23,9	153,4 ± 18,1

Примечание. * ($p < 0,05$) – статистическая значимость различий по сравнению с нормой, • ($p < 0,05$) – по сравнению с однократным применением ГБО. n – число животных по сериям опытов.

Note. * ($p < 0,05$) – the reliability of differences compared with the norm, • ($p < 0,05$) – the reliability of differences compared with a single use of HBO. n – the number of animals in a series of experiments.

следованиях не выявлено изменений концентрации мочевины в исследуемых структурах головного мозга как при однократном, так и многократном воздействии ГБО в терапевтическом режиме. (табл. 3). Однако обнаружено существенное увеличение содержания в них мочевой кислоты после 5-го сеанса ГБО. Увеличение количества сеансов ГБО до 10 не приводило дальнейшему нарастанию концентрации мочевой кислоты в стволе и мозжечке, но вызывало нормализацию в полушариях головного мозга. В мозжечке и стволе головного мозга это происходило после 18-го сеанса ГБО (табл. 3).

Можно полагать, что увеличение образования мочевой кислоты к 5-му сеансу ГБО отражает реакцию нейронов головного мозга на продолжающееся гипероксическое воздействие, вызвавшее активацию ПОЛ. При этом возможными триггерами, стимулирующими её образование, выступают ранние продукты ПОЛ: ДК и КДиСТ. Неслучайно нормализация или угнетение их образования в полушариях после 10-го и 18-го сеансов ГБО (табл. 1, 2) сопровождается нормализацией содержания МДА в исследуемых структурах головного мозга. В настоящее время доказана способность мочевой кислоты защищать от окисления липопротеиды крови [19], что не исключает аналогичный эффект в отношении липопротеидов мембран нейронов головного мозга.

Общеизвестно, что деградация полиненасыщенных жирных кислот при гипероксии обусловлена влиянием на них активных форм кислорода. Одним из ферментов, ограничивающих образование кислородных радикалов в клетке, является супероксиддисмутаза (СОД). Катализируя реакцию дисмутации супероксидного-анион-кислорода (O_2^-) она превращает его в менее реакционноспособную молекулу перекиси водорода [19]. Как показали наши исследования, уже однократный сеанс ГБО вызывал повышение активности СОД в стволе, мозжечке и полушариях головного мозга, соответственно, на 46%, 38% и 35% (рис. 2, а). Увеличение количества сеансов ГБО до 5 не приводило к дальнейшему росту активности СОД и она продолжала оставаться выше нормы в указанных структурах мозга, соответственно, на 66%, 38% и 50% (рис. 2, а). Однако после 10-го сеанса ГБО стимулирующее влияние гипероксии на СОД прекращалось в стволе и мозжечке, но сохранялось в полушариях головного мозга (рис. 2, а). Примечательно, что это сопровождалось нормализацией в них концентрации МДА (рис. 1).

Если учесть, что повышение активности СОД есть эволюционно детерминированная реакция фермента на увеличение образования O_2^- [20], то нормализация её повышенной активности при увеличении гипероксической нагрузки до 10 сеансов в стволе и мозжечке указывает на нормализацию в них обра-

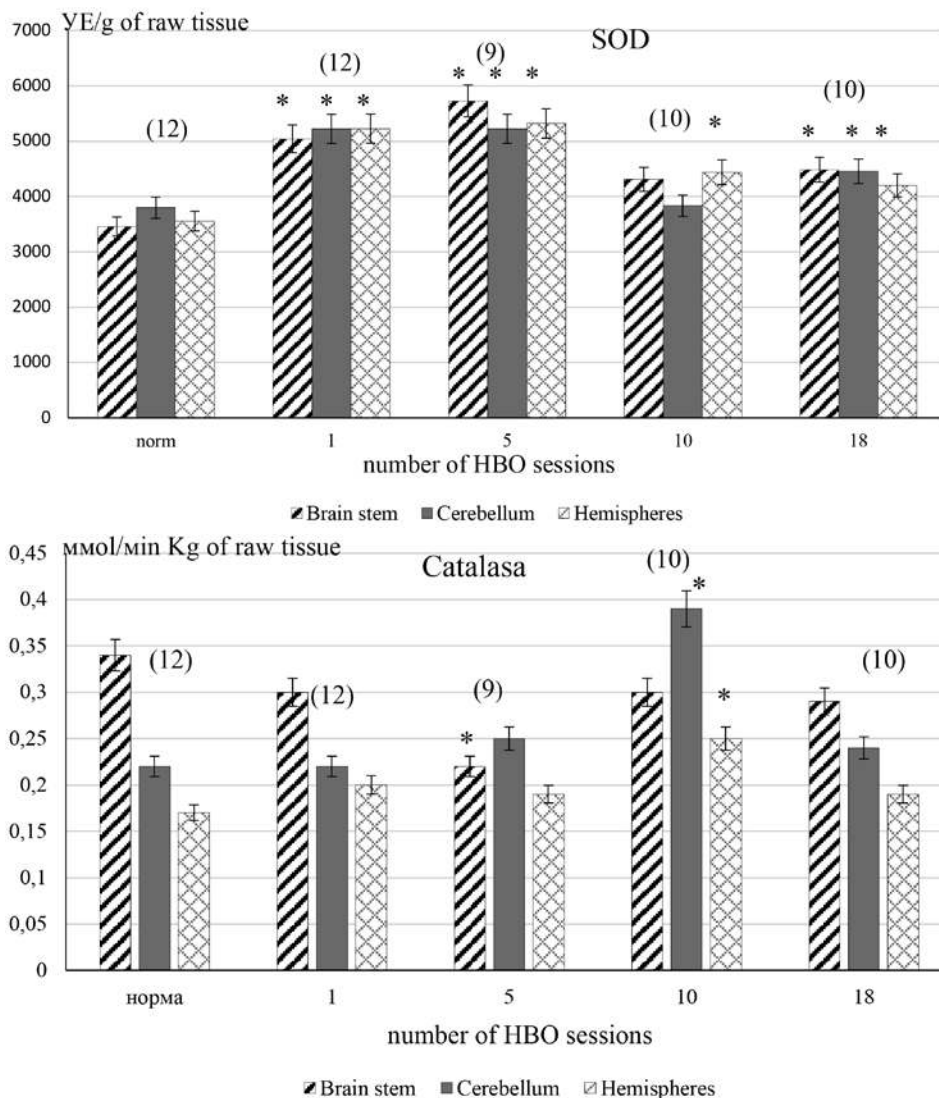


Рис. 2. Активность супероксиддисмутазы (СОД, А) и каталазы (Б) в структурах головного крыс при гипербарической оксигенации (ГБО)
Примечание. *($p < 0,05$) – статистическая значимость различий по сравнению с нормой; В скобках – число животных по сериям опытов
Fig. 2. The activity of superoxide dismutase (SOD, A) and catalase (B) in the structures of the brain of rats under hyperbaric oxygenation (HBO).
Note. *($p < 0,05$) – the reliability of differences compared with the norm; In parentheses – the number of animals in a series of experiments.

зования супероксидного аниона, в отличие от филогенетически более молодого отдела головного мозга – полушарий. Однако, увеличение количества сеансов с 10 до 18 повторно стимулировало СОД в нейронах ствола и мозжечка, не вызывая дальнейшего усиления этого процесса в полушариях. Поэтому активность СОД превышала в них норму, соответственно, на 25%, 18% и 19% (рис. 2, а). На фоне отсутствия при этом накопления в исследуемых отделах головного мозга продуктов ПОЛ указывает на неспособ-

ность 18-дневного курса ГБО вызывать истощение активности СОД в филогенетически не однородных отделах мозга.

Известно, что, перекись водорода, которая образуется в реакции, катализируемой СОД, подвергается разложению с участием каталазы [21], которая является одним из основных факторов, обеспечивающих нейропротекторный эффект астроцитов [22]. В наших исследованиях обнаружено, что в отличие от СОД, у интактных крыс выявлено значимое различие меж-

ду активностью каталазы (ммоль/мин х кг сырой ткани) в полушариях ($0,17 \pm 0,01$), мозжечке ($0,22 \pm 0,02$) и стволе ($0,34 \pm 0,02$) головного мозга.

Максимальная активность каталазы отмечена в филогенетически более древнем стволе, минимальная в филогенетически более молодых полушариях головного мозга (**рис. 2, Б**). Курсовое применение ГБО выявило снижение на 35% активности каталазы в стволе головного мозга после 5-го, и увеличение активности в мозжечке и полушариях на 77% и 47% соответственно, после 10-го сеанса ГБО (**рис. 2, Б**). Сопоставление изменения активности каталазы и СОД в структурах головного мозга при курсовом применении ГБО позволяет говорить о прямом избирательном ингибирующем влиянии пятидневного курса ГБО на активность каталазы в стволе головного мозга и об опосредованном (через стимуляцию образования перекиси в реакции катализируемой СОД) стимулирующем влиянии 10-дневного курса ГБО на активность каталазы в мозжечке и полушариях головного мозга. Отсутствие изменения активности каталазы в остальных случаях на фоне увеличения активности СОД (**рис. 2, А**) может служить результатом активации глутатионпероксидазы, которая, как и каталаза, принимает участие в элиминации перекиси водорода [23]. В пользу данного предположения указывает стимуляция в головном мозге после сеанса ГБО в 3 ата- 60 мин пролиферации астроглии [24], обладающей, как известно [25], выраженной глутатионпероксидазной активностью.

Заключение

Применение 18-дневного курса ГБО в терапевтическом режиме (2 ата- 50 мин, 1 сеанс в сутки) не вызывает стойкого накопления продуктов ПОЛ (ДК, КДиСТ и МДА) в стволе, мозжечке и полушариях головного мозга крыс, а также истощения антиоксидантной системы. Последнее проявляется сохранением реакции нейронов на ГБО стойким увеличением активности СОД, тогда как увеличение активности каталазы и накопление мочевой кислоты носит временный характер.

Литература

(п.п. 1–3; 12; 19; 21–23; 25 см. References)

- Поликарпочкин А.Н., Левшин И.В. Гипербарическая оксигенация при физической реабилитации и после перенесённой инфекции: COVID-19. *Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур*. 2021; 1: 225-30.
- Смеянович А.В., Шанько Ю.Г., Козыро В.И. ГБО в хирургии околостоловых опухолей задней черепной ямки. *Бюллетень гипербарической биологии и медицины*. 1999; 7(1-9): 60-1.
- Жиронкин А.Г., Панин А.Ф., Сорокин Л.А. *Влияние повышенного давления кислорода на организм*. Л.; Медицина, 1965.
- Булгакова Я.В., Савилов П.Н., Яковлев В.Н., Дорохов Е.В. Активность супероксиддисмутазы в филогенетически разнородных областях мозга крыс при повторяющихся сеансах гипербарической оксигенации *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2019; 55(5): 411-3.
- Манжурцев А.В., Меньшиков П.Е., Сергеева В.В., Ублинский М.В., Ахадов Т.А., Семёнова Т.А. Рост функциональной активности головного мозга после однократного сеанса гипербарической оксигенации. *Детская хирургия*. 2019; 23(1S2): 38.
- Селезнёв С.А., Вашетина С.М., Мазуркевич Г.М. *Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии*. Л.; Медицина, 1976.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Лабораторное дело* 1989; 1: 127-31.
- Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988; 11: 41-3.
- Орехович А.К. *Современные методы в биохимии*. М.; Наука, 1979.
- Пашков А.Н., Романов А.Ю. Применение хемиллюминисцентного анализа для определения активности печёночных антикейлона и кейлона. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1990; 7: 92-4.
- Корольок М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; 1: 16-9.
- Ашмарин И.П. *Биохимия мозга*. СПб; Издательство СПбУ, 1999.
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. М.; Наука, 1972.
- Гершенович З.С., Кричевская А.А., Лукаш А.И. *Мочевина в живых организмах*. Ростов н/Д.: Изд-во РГУ, 1970.
- Леонов А.Н. *Гипероксия. Адаптация. Саногенез*. Воронеж; ВГМА, 2006.
- Кимбаровская Е.М., Парина Л.И. Изменения в структуре коры больших полушарий у крыс после кислородной компрессии. *Применение кислорода под повышенным давлением*. М.; Медицина; 1971: 222-4.

References

- Gottfried I., Schottlender N., Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment-From Mechanisms to Cognitive Improvement. *Biomolecules*. 2021; 11(10): 1520.
- Kirby J.P., Snyder J., Schuerer D.J.E., Peters J.S., Bochicchio G.V. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. *Mol. Med.* 2019; 116(3): 176-9.
- Savilov P.N. Forms of Adaptation to Hyperoxia. *Norwegian Journal of development of the international Science*. 2021; 1(55): 26-32.
- Polikarpochkin A.N., Levshin I.V. Hyperbaric oxygen therapy during physical rehabilitation and after infection: COVID-19. *Aktualnye problemy fizicheskoy i spetsialnoy podgotovki silovykh struktur*. 2021; 1: 225-30. (in Russian)
- Smeyanovich A.V., Shan'ko Yu.G., Kozyro V.I. HBO in surgery near stem tumors of the posterior cranial fossa. *Byulleten giperbaricheskoy biologii i meditsiny*. Voronezh, 1999; 7(1-9): 60-1. (in Russian)

6. Zhironkin A.G., Panin A.F., Sorokin L.A. *The effect of increased oxygen pressure on the human body. [Vliyaniye povyshennogo davleniya kisloroda na organizm]*. Moscow; Meditsine, 1965. (in Russian)
7. Bulgakova Ya.V., Savilov P.N., Yakovlev V.N., Dorokhov E.V. Superoxide dismutase activity in phylogenetically heterogeneous areas of the rat brain during repeated sessions of hyperbaric oxygenation. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2019; 55(5): 411-3. (in Russian)
8. Manzhurtsev A.V., Menshchikov P. E., Sergeeva V. V., Ublinsky M.V., Akhadov T.A., Semenova T.A. Growth of functional activity of the brain after a single session of hyperbaric oxygenation. *Detskaya khirurgiya*. 2019; 23(1S2): 38. (in Russian)
9. Seleznev S.A., Vashetina S.M., Mazurkevich G.M. Comprehensive assessment of blood circulation in experimental pathology. *[Kompleksnaya otsenka krovoobrashcheniya v eksperimentalnoy patologii]*. Leningrad: Meditsine, 1976. (in Russian)
10. Volchegorsky I.A., Nalimov A.G., Yarovinsky B.G. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. *Laboratornoe delo*. 1987; 4: 127-31. (in Russian)
11. Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modification of the method of separation of lipid peroxides with thiobarbituric acid. *Laboratornoe delo*. 1988; 11: 41-3. (in Russian)
12. Richterrich D. *Clinical Chemistry*. N. Y.: Academia Press, 1962.
13. Orekhovich A.K. *Modern methods in biochemistry [Sovremennye metody v biokhimii]*. Moscow; Nauka. 1979. (in Russian)
14. Pashkov A.N., Romanov A.Yu. Application of chemiluminescent analysis to determine the activity of hepatic anticeylon and keylon. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1990; 7: 92-4. (in Russian)
15. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determining the activity of catalase. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16-9. (in Russian)
16. Ashmarin I.P. *Biochemistry of the brain [Biokhimiya mozga]*. St. Petersburg: Publishing House SpbU; 1999. (in Russian)
17. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. Lipid peroxidation in biological membranes *[Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh]*. Moscow: Nauka, 1972. (in Russian)
18. Gershenovich Z.S. Krichevskaya A.A., Lukash A.I. *Urea in living organisms [Mochevina v zhivyykh organizmakh]*. Rostov-na-Donu. Publishing House of Russian State University, 1970. (in Russian)
19. Kanofsky J.R. Singlet-oxygen generation from A2E Photochem. *Photobiol*. 1990; 51: 299-303.
20. Leonov A.N. *Hyperoxia. Adaptation. Sanogenesis. [Giperoksiya. Adaptatsiya. Sanogenez]*. Voronezh: VGMA, 2006. (in Russian)
21. Clark J.V., Lambertsen C.J. Pulmonary oxygen toxicity. A review. *Pharmacol. Review*. 1971; 23: 37-133.
22. Desanger S., Glowinski J., Premont J. Astrocytes protect neurons from hydrogen peroxide toxicity. *J. Neurosciency*. 1996; 16: 2553-62.
23. HoY.-S., Magnenat J.-L., Bronson T. Mic with a homozygous null mutation for the most abundant Glutathione Peroxidase, Gpx1., show increased susceptibility to the oxidative stress-inducing agents paraquat and hydrogen peroxide *J. Bioll. Chem*. 1998; 273(35): 22528-36.
24. Kimbarovskaya E.M., Parinova L.I. *Changes in the structure of the cerebral cortex in rats after oxygen compression. [Primenenie kisloroda pod povyshennym davleniem]*. Moscow; Meditsine. 1971: 222-4. (in Russian)
25. Dringen R., Kussmaul R., Guttereret J.M. The Glutathione system of peroxide detoxification is less efficient in neurons than in astroglial cells *Journal of Neuroshemistry*. 1999; 72(6): 2523-30.

Сведения об авторах:

Савилов Павел Николаевич, доктор мед. наук, проф., врач анестезиолог-реаниматолог отделения «Операционный блок с палатой реаниматологии и интенсивной терапии» ТОГБУЗ «Тамбовская ЦРБ», e-mail: p_savilov@rambler.ru;
Булгакова Ярослава Викторовна, канд. мед. наук, доцент каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), e-mail: yaroslava.v.bulgakova@mail.ru