

**Свидетельство о регистрации
СМИ: рег. № 1086 от
7.12.1990 г., зарегистрировано
Государственным Комитетом
СССР по печати.
В запись о регистрации СМИ
внесены изменения Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
рег. номер ПИ № ФС77-84858
от 21.03.2023 г.**

Адрес редакции:
125315, Москва, ул. Балтийская, 8.
ФГБНУ «НИИОПП», к. 379
E-mail: path.physiol@yandex.ru
Сайт: www.pfiet.ru

Издатель:
ФГБНУ «НИИОПП»,
125315, Москва, ул. Балтийская, 8.
E-mail: niiorp@mail.ru

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК России для публикации значимых результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

Двухлетний импакт-фактор по версии РИНЦ на 2023 г.: 0,560

Подписной индекс по каталогам: «Урал-Пресс»: 71456

Формат издания: 205×265 мм
Печать: цифровая
Тираж 100 экз.

Осуществляется также адресная рассылка электронной версии журнала профильным организациям в стране и за рубежом

Выпускающий редактор
Н.Ю. Клишина
Редактор 1-й категории *Н.Р. Соболев*
Технический редактор *Е.М. Архипова*

Сдано в набор 10.06.2025
Подписано к печати 19.06.2025
Опубликовано 20.06.2025

Отпечатано: ООО «Мегаполис-Принт»
Адрес типографии:
125315, г. Москва, Ленинградский
проспект, д 78, корп.1

Перепечатка материалов и использование их в любой форме, в том числе и в электронных СМИ, возможны только с письменного разрешения издателя. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

© Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 2025.

ISSN 0031-2991

Пат. физиол. и экспер. тер.
2025. Том 69. № 2, 1–126.

ISSN 0031-2991



9 770031 299001

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Российское научное общество патофизиологов

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 1957 г.

Том 69 № 2 • 2025

Апрель–июнь

Главный редактор:

А.М. Дыгай, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва*

Заместители главного редактора:

Л.И. Колесникова, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НЦПЗСРЧ», Иркутск*

С.Г. Морозов, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва*

Ответственный секретарь:

Т.В. Давыдова, *д.м.н., ФГБНУ «НИИОПП», Москва*

Редакционная коллегия:

В.М. Баранов, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», ФМБА, Москва*
Т.Д. Власов, *д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург*
М.М. Галагузда, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург*
С.В. Грачев, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва*
И.С. Гущин, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва*

М.А. Даренская, *д.б.н., проф., ФГБНУ «НЦПЗСРЧ», Иркутск*
Г. Дауни, *д.б.н., проф., Университет Северного Техаса, Форт-Уэрт, Техас, США*
С.И. Колесников, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва*
А.А. Кубатиев, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва*
А.В. Кубышкин, *д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь*
Д.А. Кудлай, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва*
Н.Е. Кушлинский, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва*
П.Ф. Литвицкий, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва*
Р. Маллет, *д.м.н., проф., Университет Северного Техаса, Форт-Уэрт, Техас, США*
О. Мацуо, *д.б.н., проф., Университет Киндай, Хигасиосака, Япония*
Г.В. Порядин, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва*
Р. Сьюелл, *д.б.н., проф., Университет Кардиффа, Кардифф, Великобритания*
О.И. Уразова, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск*
О.В. Шамова, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург*
Б.Г. Юшков, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУН «ИИФ УрО» РАН, Екатеринбург*
М.Ю. Яковлев, *д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва*
К.Н. Ярыгин, *чл.-корр. РАН, д.б.н., проф., ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва*

Редакционный совет:

И.Н. Боголепова, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НЦ неврологии», Москва*
И.Ю. Бяловский, *д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РязГМУ», Рязань*
О.И. Гурина, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», Москва*
О.М. Драпкина, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ ТПМ», Москва*
А.Д. Дурнев, *чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва*
В.П. Куликов, *д.м.н., проф., ООО «АМИ ПДО», Барнаул*
В.П. Михайлов, *д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ», Ярославль*
Д.Б. Никитюк, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва*
В.Г. Овсянников, *д.м.н., проф., РостГМУ, Ростов-на-Дону*
М.В. Осиков, *д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «ЮУГМУ», Челябинск*
Д.А. Сычев, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва*
А.А. Чурин, *д.м.н., проф., Томский НИМЦ РАН «НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга», Томск*
В.Н. Шабалин, *акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва*

Media Registration Certificate:
reg. No. 1086 dated 7.12.1990, registered
by the USSR State Press Committee.
The record of media registration
has been amended by the Federal Service
for Supervision of Communications, Infor-
mation Technology and Mass
Communications – registration number PI
No. FS77-84858 dated 21.03.2023

Mailing address:
Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315,
Russian Federation,
FSBSI «IGPP», Room 379

E-mail: path.physiol@yandex.ru
Home page: www.pfiet.ru

Publisher:
FSBSI «IGPP», Baltiyskaya str., 8, Mos-
cow, 125315, Russian Federation
E-mail: niio@pfiet.ru

The Journal is Included in the List of Lead-
ing Peer-reviewed Scientific Journals and
Publications, recommended by the Higher
Attestation Commission of Russia for pub-
lication of significant results of the theses
of applicants for a PhD and DSc degrees.

Two-year impact factor
according to RSCI on 2023 was 0,560

Subscription Index in «Ural Press»:
71456

Publication format: 205 × 265 mm
Printing: Digital Circulation: 100 copies

The electronic version of the journal is
also sent to specialized organizations in
the country and abroad

Issuing editor *N.Yu. Klishina*
Editor of 1st category *N.R. Sobol*
Technical Editor *E.M. Arkhipova*

Sent into set on 10.06.2025
Signed for publication on 19.06.2025
Published on 20.06.2025

Printed: LLC «Megapolis-Print»
Printing house address:
Leningradsky Prospekt, 78, bild. 1,
125315, Moscow, Russian Federation

Reprinting and use journal materials in any
form, including electronic media, only pos-
sible with written permission of the pub-
lisher. The responsibility for the content of
advertising publications is on the advertisers
exclusively.

©Federal State Budgetary Scientific
Institution «Institute of General Pathology
and Pathophysiology», 2025.

ISSN 0031-2991

Pat Fiziol Eksp Ter
2025. Vol. 69. No 2. 1–126.

ISSN 0031-2991



Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology
and Pathophysiology»
Russian Scientific Society of Pathophysiologists

PATOLOGICHESKAYA FIZIOLOGIYA I EKSPERIMENTAL'NAYA TERAPIYA

Pathological physiology and experimental therapy
Quarterly reviewed science and practical journal
Published since 1957

Vol. 69 № 2 • 2025

April–June

Editor-in-chief:

A.M. Dygay, Acad. RAS, DSc, Prof., Inst. of General Pathology and Pathophysiology,
Moscow, Russia

Deputy chief editors:

L.I. Kolesnikova, Acad. RAS, DSc, Prof., Scientific Center for Family Health
and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

S.G. Morozov, Corr. M. of RAS, DSc, Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Moscow, Russia

Executive editor:

T.V. Davydova, DSc, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Editorial Board:

V.M. Baranov, Acad. RAS, DSc, Prof., «A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center» of the FMBA
of Russia, Moscow, Russia

T.D. Vlasov, DSc, Prof., «First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova»,
St. Petersburg, Russia

M.M. Galagudza, DSc, Prof., Corr. Member of RAS, «NMRC named after V.A. Almazov», St. Petersburg,
Russia

S.V. Grachev, Acad. RAS, DSc, Prof., First Mos. State Med. Univ., Moscow, Russia

I.S. Gushchin, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., Institute of Immunology, Moscow, Russia

M.A. Darenskaya, DSc, Prof., Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

H. Downey, PhD, Prof., University of North Texas, Fort Worth (TX), USA

S.I. Kolesnikov, Acad. RAS, DSc, Prof., Moscow State University, Moscow, Russia

A.A. Kubatiev, Acad. RAS, DSc, Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

A.V. Kubyshkin, DSc, Prof., «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», Simferopol, Russia

D.A. Kudlay, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., Institute of Immunology, Moscow, Russia

N.E. Kushlinskiy, «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin», Moscow, Russia

P.F. Litvitskiy, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., First Mos. State Med. Univ., Moscow, Russia

R. Mallet, PhD, Prof., University of North Texas, Fort Worth (TX), USA

O. Matsuo, PhD, Prof., Kindai University, Higashiosaka, Japan

G.V. Poryadin, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., «Pirogov National Research Med. Univ.», Moscow, Russia

R. Sewell, PhD, Prof., Cardiff University, Cardiff, UK

O.I. Urazova, DSc, Prof., Corr. Member of RAS, Sib. State Med. University, Tomsk

O.V. Shamova, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

B.G. Yushkov, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch
of the RAS, Ekaterinburg, Russia

M.Yu. Yakovlev, MD, Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

K.N. Yarygin, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., «Research Institute of Biomedical Chemistry named after
V.N. Orekhovich», Moscow, Russia

Advisory Committee:

I.N. Bogolepova, Acad. RAS, DSc, Prof., Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia

Yu.Yu. Byalovskiy, DSc, Prof., Ryazan State Med. University, Ryazan, Russia

O.I. Gurina, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., NMRC of Psychiatry and Narcology
named after V.P. Serbsky, Moscow

O.M. Drapkin, Acad. RAS, MD, Prof., «NMRC of Therapy and Preventive Medicine», Moscow

A.D. Durnev, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., FRC of original and promising Biomedical and Pharmaceutical
Technologies, Moscow

V.P. Kulikov, DSc, Prof., Altai Med. Inst. of Postgraduate Education, Barnaul, Russia

V.P. Mikhailov, DSc, Prof., Yaroslavl State Med. University, Yaroslavl, Russia

D.B. Nikityuk, Acad. RAS, DSc, Prof., FRC Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

V.G. Ovsyannikov, DSc, Prof., Rostov State Med. University, Rostov-na-Donu, Russia

M.V. Osikov, DSc, Prof., South Ural State Med. University, Chelyabinsk, Russia

D.A. Sychev, Acad. of RAS, DSc, Prof., FGBOU DPO «RMANPO», Moscow, Russia

A.A. Churin, DSc, Tomsk National Research Medical Center «Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine
named after E.D. Goldberg», Tomsk, Russia

V.N. Shabalin, Acad. RAS, MD, Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Бурденный А.М., Кураева Т.Л., Носиков В.В.** Роль полиморфных маркеров гена *PTPN2* в патогенезе сахарного диабета типа 1
- Суханова И.Ф., Козhevникова Л.М.** Половой диморфизм возрастных изменений экспрессии α , β и δ субъединиц АТФ-синтазы в аорте и сердце крыс: их потенциальное влияние на сократительную функцию
- Мавренкова П.В., Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю.** Стресс раннего возраста вызывает зависимые от пола нарушения регуляции сердечно-сосудистой деятельности у взрослых крыс
- Боева Е.А., Сутормин М.В., Антонова В.В., Любомудров М.А., Черпакон Р.А., Лобанов А.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А.** Изучение нейропротективного действия аргон-кислородной смеси при ингаляции через 24 часа после ишемического инсульта
- Мелконян К.И., Русинова Т.В., Асякина А.С., Чупрынин Г.П., Фоменко А.А., Солоп Е.А.** Экспериментальное применение модифицированного коллагенового кондуита при замещении дефекта седалищного нерва у крыс
- Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Никитина О.А., Колесников С.И., Марьянян А.Ю., Карачева А.Н., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И.** Показатели эндогенной интоксикации в динамике беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией
- Сущенко Р.А., Панченко А.С.** Роль показателей фосфорно-кальциевого обмена в патогенезе кефалогематом у новорожденных
- Хакимов А.Р., Фёдорова А.М., Лебедева А.И.** Морфометрическая характеристика клеток печени эмбрионов крыс на фоне воздействия наночастиц диоксида титана в антенатальный период развития
- Базарный В.В., Гаренских Н.В., Ахманаева Е.Ю., Копенкин М.А., Гребнев Д.Ю.** Характеристика тромбоцитарных параметров у доноров крови
- Саркисян Н.С.** Прогностические маркеры течения бруцеллёзной инфекции

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Тишевская Н.В., Головнева Е.С.** Лимфоцитарная РНК улучшает микроциркуляцию в интенсивно работающих скелетных мышцах

ОБЗОРЫ

- Манухина Е.Б., Кондашевская М.В., Буданова О.П., Цейликман В.Э., Дауни Г.Ф.** Механизмы резистентности сердечно-сосудистой системы к повреждению при посттравматическом стрессовом расстройстве
- Александренкова А.Н., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Ключник Т.П., Морозов С.Г.** Изменения стероидогенеза при психоневрологических заболеваниях как патологический аспект развития клинических феноменов
- Измозжерова Н.В., Попов А.А., Шамбатов М.А., Козhevникова А.К., Мелькова А.В.** Роль матриксных металлопротеиназ в развитии атеросклероза

ORIGINAL RESEARCH

- 4 **Burdenny A.M., Kuraeva T.L., Nosikov V.V.** The pathogenic role of *PTPN2* gene polymorphisms in diabetes mellitus type 1
- 11 **Sukhanova I.F., Kozhevnikova L.M.** Sexual dimorphism of age-related changes in the expression of α , β , and δ subunits of ATP synthase subunits in the rat aorta and heart: their potential impact on contractile function
- 22 **Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Karganov M.Yu.** Early life stress causes sex-dependent disorders of cardiovascular regulation in adult rats
- 38 **Boeva E.A., Sutormin M.V., Antonova V.V., Lyubomudrov M.A., Cherpakov R.A., Lobanov A.V., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A.** The neuroprotective effect of argon-oxygen mixture inhalation 24 hours after ischemic stroke
- 46 **Melkonyan K.I., Rusinova T.V., Asyakina A.S., Chuprynin G.P., Fomenko A.A., Solop E.A.** Experimental application of a modified collagen conduit for reconstruction of a sciatic nerve defect in rats
- 54 **Semenova N.V., Novikova E.A., Nikitina O.A., Kolesnikov S.I., Maryanyan A.Yu., Karacheva A.N., Protopyova N.V., Kolesnikova L.I.** The indicators of endogenous intoxication in the dynamic of pregnancy in women with HIV infection
- 63 **Sushchenko R.A., Panchenko A.S.** The role of calcium and phosphorus metabolism in the pathogenesis of newborn cephalohematoma
- 70 **Khakimov A.R., Fedorova A.M., Lebedeva A.I.** Morphometric characteristics of hepatocyte cells of rat embryos during the exposure to titanium dioxide nanoparticles in the prenatal period of development
- 79 **Bazarnyi V.V., Garenskiikh N.V., Akhmanaeva E.Yu., Kopenkin M.A., Grebnev D.Yu.** The characteristics of platelet parameters in blood donors
- 85 **Sarkisyan N.S.** Prognostic markers for the course of brucellosis infection

BRIEF REPORTS

- 92 **Tishevskaya N.V., Golovneva E.S.** Lymphocyte RNA improves microcirculation in intensively working skeletal muscles

REVIEWS

- 97 **Manukhina E.B., Kondashevskaya M.V., Budanova O.P., Tseilikman V.E., Downey H.F.** Mechanisms of cardiovascular resistance to injury in post-traumatic stress disorder
- 108 **Aleksandrenkova A.N., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Klyushnik T.P., Morozov S.G.** Changes in steroidogenesis in psychoneurological diseases as a pathological aspect of the development of clinical phenomena
- 117 **Izmozherova N.V., Popov A.A., Shambatov M.A., Kozhevnikova A.K., Melkova A.V.** The role of matrix metalloproteinases on the development of atherosclerosis

Оригинальные исследования

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616-092

Бурденный А.М.^{1,2}, Кураева Т.Л.³, Носиков В.В.²

Роль полиморфных маркеров гена *PTPN2* в патогенезе сахарного диабета типа 1

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

²ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, 119334, Москва, Россия, ул. Косыгина, д. 4;

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 117292, Москва, Россия, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Предпосылки и цели: сахарный диабет типа 1 (СД1) представляет собой многофакторное заболевание, имеющее широкое распространение, тяжелые последствия и приводящее к ранней инвалидизации и высокой смертности. При СД1 в поджелудочной железе происходит разрушение β -клеток островков Лангерганса, что приводит к полной зависимости больных от введения экзогенного инсулина. Данный тип диабета является наследственным аутоиммунным заболеванием. Важным фактором в патогенезе СД1 является генетическая предрасположенность, характеризующаяся наличием функциональных однонуклеотидных замен (SNP) в ряде генов. Предполагают, что развитие СД1 опосредуется многими факторами, одним из которых, по всей видимости, являются факторы, кодируемые генами семейства фосфатаз NT1, которые представляют собой тирозиновые фосфатазы Т-лимфоцитов. С целью изучения ассоциации с СД1 нескольких полиморфных маркеров гена *PTPN2*, кодирующего тирозиновую фосфатазу типа 2, проанализировано распределение частот аллелей и генотипов этих маркеров в группе больных СД1 и здоровых индивидов из русской популяции.

Методика. Определение генотипов проводили с помощью метода амплификации в реальном времени на выборке из 366 человек с наличием СД1 различной манифестации с общей медианой 14 ± 5 лет, русского происхождения и в группе контроля из 526 образцов от здоровых индивидов. При сравнении частот встречаемости генотипов применяли критерий Пирсона. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми генотипами и риском заболевания проводили с помощью логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал ($CI_{95\%}$), при значении $p \leq 0,05$.

Результаты. Не обнаружено статистически значимой ассоциации полиморфных маркеров rs2542151, rs3737361 и rs2542156 гена *PTPN2* с СД1, в то время как сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов указывает на ассоциацию полиморфного маркера rs2847281 гена *PTPN2* с этим заболеванием в русской популяции ($p=0,0088$).

Заключение. Полученные нами данные об ассоциации полиморфного маркера rs2847281 гена *PTPN2* с риском развития СД1 дополняют информацию о механизмах его возникновения и патогенеза, что может помочь понять основы патофизиологии СД1 и определить группы людей с высоким риском развития СД1.

Ключевые слова: СД1; ассоциация; полиморфные маркеры rs2847281, rs2542151, rs3737361 и rs2542156 гена *PTPN2*; функционально значимый полиморфизм rs2847281

Для цитирования: Бурденный А.М., Кураева Т.Л., Носиков В.В. Роль полиморфных маркеров гена *PTPN2* в патогенезе сахарного диабета типа 1. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 4–10. DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Носиков В.В., Бурденный А.М.; сбор и обработка материала – Кураева Т.Л., Бурденный А.М.; статистическая обработка – Бурденный А.М.; редактирование – Бурденный А.М., Носиков В.В. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Бурденный Алексей Михайлович, burdennyuy@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.03.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

Burdenny A.M.^{1,2}, Kuraeva T.L.³, Nosikov V.V.²**The pathogenic role of *PTPN2* gene polymorphisms in diabetes mellitus type 1**¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltijskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation;²Emanuel Institute for Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, 4 Kosygin Str., Moscow, 119334, Russian Federation;³NMRC for Endocrinology of Russian Health Ministry, 11 Dmitry Ulianov Str., Moscow, 117292, Russian Federation

Background and aims: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a multifactorial disease characterized by widespread, severe consequences and leads to early disability and high mortality. This type of diabetes is also characterized by b-cells of Langerhans islets destroying in the pancreas, what leads to a complete dependence of patients on the administration of exogenous insulin. T1DM is an inherited autoimmune disease. An important factor in the pathogenesis of T1DM is a genetic predisposition characterized by the presence of functional single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the several genes. It was supposed that the development of the inflammatory reaction may be caused by range of factors encoding by genes of NT1 family. These factors are the tyrosine phosphatases of T-lymphocytes. T1DM development can be explained by the presence of functional polymorphic markers of *PTPN2* gene. To study the association with diabetes mellitus type 1 we performed analysis of the distribution of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic markers of *PTPN2* gene, encoding the tyrosine phosphatase of T-lymphocytes type 2. The study included groups of T1DM patients and unrelated controls of Russian origin.

Methods. Genotyping was performed using methods of RFLP and real-time amplification using set of samples from 366 T1DM Russian origin patients with different manifestation time from 14±5 years overall median and 526 healthy peoples in control group. When comparing the frequencies of genotypes, the Pearson criterion was used. A comprehensive assessment of the relationships between the studied genotypes and the risk of disease was carried out using logistic regression, determining the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI_{95%}), with a value of $p \leq 0.05$.

Results. No statistically significant association of polymorphic markers rs2542151, rs3737361 and rs2542156 of the *PTPN2* gene with T1DM was found, while a comparative analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes indicates an association of polymorphic marker rs2847281 of the *PTPN2* gene with this disease in the Russian population ($p=0.0088$).

Conclusion. Our data on the association of polymorphic marker rs2847281 of the *PTPN2* gene with the risk of developing T1DM complement information on the mechanisms of its occurrence and pathogenesis, which may help to understand the basics of the pathophysiology of T1DM and identify groups of people at high risk of developing T1DM.

Keywords: diabetes mellitus of type 1; association; polymorphic markers rs2847281, rs2542151, rs3737361 and rs2542156 of *PTPN2* gene; functional polymorphism rs2847281 of *PTPN2* gene

For citation: Burdenny A.M., Kuraeva T.L., Nosikov V.V. The pathogenic role of *PTPN2* gene polymorphisms in diabetes mellitus type 1. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 4–10. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

Author's contribution: study concept and design, writing the text – Nosikov V.V., Burdenny A.M.; collection and treatment of materials – Kuraeva T.L., Burdenny A.M.; statistical processing – Burdenny A.M.; editing the text – Burdenny A.M., Nosikov V.V. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: *Burdenny Alexey Mihailovitch*, PhD. I.s.s. of Pathogenomics and Transcriptomics lab. of Institute of General Pathology and Pathophysiology; m.s.s. of chemical physics of bioanalytical processes lab. of Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS, e-mail: burdenny@gmail.com

Information about the authors:Burdenny A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>Kuraeva T.L., <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 05.03.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Принятые сокращения:

СД1 – сахарный диабет типа 1,

ПЦР – полимеразная цепная реакция,

PTPN2 – ген, кодирующий тирозинфосфатазу Т-лимфоцитов типа 2.

Введение

Сахарный диабет типа 1 (СД1) – одно из наиболее тяжелых наследственных заболеваний человека, для которого характерно раннее развитие серьезных осложнений. Нарушение метаболизма глюкозы при СД1 возникает из-за аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы, после чего она теряет способность вырабатывать инсулин. В русской популяции этой формой диабета страдает около 0,4% индивидов, и средняя продолжительность жизни у заболевших СД1 в детском возрасте на 20 лет меньше, чем в общей популяции.

Многочисленные исследования позволили определить факторы, приводящие к данной патологии. Известно, что СД1 развивается при взаимодействии нескольких генетических факторов и факторов внешней среды. В настоящее время СД1 относят к полигенным заболеваниям. Полигенная природа СД1 доказана работами по картированию локусов предрасположенности к заболеванию с использованием анализа сцепления в семьях с больными сибсами. Удалось обнаружить более 20 локусов предрасположенности к СД1, но до настоящего времени в русской популяции надежно идентифицированы несколько хромосомных областей, содержащие гены, ассоциированные с СД1.

Главные из них – это локус МНС (главный комплекс гистосовместимости), а также локусы, содержащие ген инсулина (*INS*), ген *PTPN22*, кодирующий тирозиную фосфатазу лимфоидных клеток (*LYP*), ген *CTLA4*, кодирующий поверхностный рецептор Т-клеток, ген *SH2B3* кодирующий адаптерный белок LNK и ген *ERBB3* [1-4].

Проведенные за последние годы полногеномные поиски с использованием микрочипов высокой плотности позволили обнаружить ассоциацию с СД1 ряда новых локусов. Однако эти данные относятся, главным образом, к больным СД1 из Европы [5-8]. Необходимость проведения аналогичных исследований в русской популяции не вызывает сомнений, так как известно, что вклад различных генов в формирование предрасположенности к СД1 существенно различается в разных популяциях. Для вычисления генетического риска необходима информация о распределении частот аллелей и генотипов определенных генов именно в той популяции, к которой принадлежит индивид.

В 2007 г. проведены широкомасштабные исследования генетической предрасположенности к СД1 [5, 6]. В этих работах не только подтвердили ранее найденную ассоциацию полиморфного маркера C1858T гена *PTPN22* с СД1, но и обнаружили ассоциацию полиморфного маркера rs2542151 гена *PTPN2*, кодирующего тирозиную фосфатазу Т-лимфоцитов типа 2, а также полиморфных маркеров в ряде других геномных локусов, что подтверждено в более поздних публикациях [9, 10].

Существует большое семейство трансмембранных рецепторов эпидермальных факторов роста, обладающих тирозинкиназной активностью. Тирозиновая фосфатаза *PTPN2* (также известна как TC-PTP или PTP-S2) является членом первого подсемейства (NT1) фосфатаз, чьи функции противоположны функциям тирозиновых киназ [11]. Ген *PTPN2* экспрессируется в большинстве типов тканей и его экспрессия зависит от фазы клеточного цикла и регулируется цитокинами [12]. *PTPN2* имеет две изоформы: главная изоформа TC45, содержащая домен сигнала ядерной локализации и способная перемещаться между цитоплазмой и ядром; и менее распространенная изоформа TC48, находящаяся в эндоплазматическом ретикулуме [12]. К настоящему времени идентифицировано множество субстратов для TC45, включая Янус-киназы (Jak), факторы активации транскрипции (STAT), p42/44 протеинкиназы, активируемые митогенами (MAPK), внеклеточные сигнальные киназы (ERK), рецепторы эпидермальных факторов роста (EGFR) и β -субъединица рецептора инсулина [12-14]. Часть этих сигнальных путей вовлечена как в регуляцию иммунного ответа, так и в развитие β -клеток.

Ген *PTPN2* расположен на хромосоме 18p11.21 [15] и содержит 10 экзонов [16]. Ассоциацию полиморфного маркера rs2542151, удаленного на 5,5 т.п.н. от гена *PTPN2*, с СД1 впервые обнаружили в исследовании фонда Wellcome Trust в 2007 г. [5]. То есть, в популяции Великобритании в этом гене известен лишь один маркер, ассоциированный с заболеванием с высокой достоверностью. Однако, этот маркер находится за пределами гена и его функциональная значимость сомнительна.

В представленной работе с использованием подхода «случай – контроль» изучена ассоциация пяти полиморфных маркеров гена *PTPN2* с СД1 у русских больных.

Методика

Настоящее исследование было проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ президента РФ от 24.12.93 № 2288). В работе использованы образцы крови жителей г. Москвы и Московской области.

Исследование включало материал, разделенный на две, выравненные по полу и возрасту, группы индивидов. Группа больных состояла из 366 человек с наличием СД1 различной манифестации с общей медианой 14 ± 5 лет, русского происхождения. В группе контроля собрано 526 образцов от здоровых индивидов, предоставленных сотрудниками ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва). Выборки были этнически однородны и составлены из русских (на основании паспортных данных), не являющихся родственниками.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

Для исследования ассоциации полиморфных маркеров гена *PTPN2* использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием фенол-хлороформной очистки. Определение генотипов полиморфных маркеров гена *PTPN2* проводилось с помощью ПЦР «в реальном времени» на амплификаторе «Real-time CFX96 Touch» (Bio-Rad, США) в 25 мкл реакционной смеси с использованием готовой смеси для ПЦР qPCRmix-NS (Евроген, Россия) и уникальных праймеров и зондов (табл. 1). Обозначения полиморфных маркеров даны в соответствии с базой данных dbSNP [Build 153, Released: July 9, 2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>].

В зондах использовали флуоресцентные красители FAM (карбоксифлуоресцеин) и HEX(VIC) (гексахлорофлуоресцеин), а в качестве гасителя флуоресценции BHQ-1. Праймеры и зонды взяты из: [BLAST с проверкой в программной среде DNASTAR LaserGene].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди–Вайнберга для аутосомных признаков. Вся статистическая обработка результатов проводилась с помощью калькулятора для расчёта статистики, написанного в программе Excel, в соответствии с формулами, предлагаемыми для расчета статистики согласно выбранному критерию. При сравнении частот встречаемости генотипов применяли критерий Пирсона. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми генотипами и риском заболевания проводили с помощью логистической регрессии, опреде-

ляя отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал ($CI_{95\%}$), при значении $p \leq 0,05$.

Результаты

В нашей работе было исследовано четыре полиморфных маркера гена *PTPN2*: rs2542151 (первая обнаруженная ассоциация в локусе *PTPN2*), rs3737361, rs2847281 (характеризуют блок неравновесия по сцеплению в области гена *PTPN2*) и rs2542156 (расположен в предполагаемом участке связывания миРНК hsa-miR-34a) с риском развития СД1 (рис. 1).

Результаты распределения частот аллелей и генотипов этих полиморфных маркеров в контрольной группе и группе больных представлены в табл. 2.

Для полиморфных маркеров rs2542151, rs3737361 и rs2542156 гена *PTPN2* статистически значимых ассоциаций с риском развития СД1 выявлено не было.

Обсуждение

Следует отметить, что полиморфный маркер rs2542156, который расположен в предполагаемом сайте связывания миРНК hsa-miR-34a, вообще не полиморфен в русской популяции, хотя предполагалось, что именно он является этиологическим вариантом в гене *PTPN2*.

Полиморфный маркер rs2542151 также не показал ассоциации с СД1, в отличие от популяции Великобритании, что может свидетельствовать либо о недостаточном размере выборки либо, что более вероятно, о слабой си-

Таблица 1/Table 1

Праймеры и зонды

Primers and probes

Полиморфные маркеры/ Polymorphic markers	Праймеры и зонды/Primers and probes	Отжиг/annealing, °C
rs2847281	PTPN2-FJ, CTGACTGGGATTCATTGTG PTPN2-RJ, GCCTTGCATATTGCTTTC PTPN2-FAM, FAM- aaactcAccAgaTcaGgag -BHQ-1 PTPN2-HEX, HEX- aaactcAccGgaTcaGgag -BHQ-2	52
rs2542156	PTPN2-FJ, GCTCTCCCCGGATCGTGCG PTPN2-RJ, GTACAGCGGCTGCCAGCGAC PTPN2-FAM, FAM- cgagcTggcgcgagcaga -BHQ-1 PTPN2-HEX, HEX- cgagcCggcgcgagcaga -BHQ-2	61
rs2542151*	PTPN2-FJ, ATGAACACCATTTAGCGGAAGTCCCTAT PTPN2-RJ, TAGGAGCTCGGGGCTGTGTTCC PTPN2-FAM, FAM- gggtcgggcGcttcctgagac -BHQ-1 PTPN2-HEX, HEX- gggtcgggcTcttcctgagac -BHQ-2	59
rs3737361	PTPN2-FJ, GTAGTGACGGTATCAAGAGCAGCATCC PTPN2-RJ, GTCTGTGTTAGTTAGGATTTTGGTTGTAA PTPN2-FAM, FAM- tagagagacaaacTtgggtaggaac -BHQ-1 PTPN2-HEX, HEX- tagagagacaaacCtgggtaggaac -BHQ-2	55

Примечание. *Полиморфный маркер не принадлежит гену *PTPN2* и находится почти в 6000 п.н. позади гена (ген обратный).

Note. *The polymorphic marker does not belong to the *PTPN2* gene and is located almost 6000 bp behind the gene (the gene is reversed).

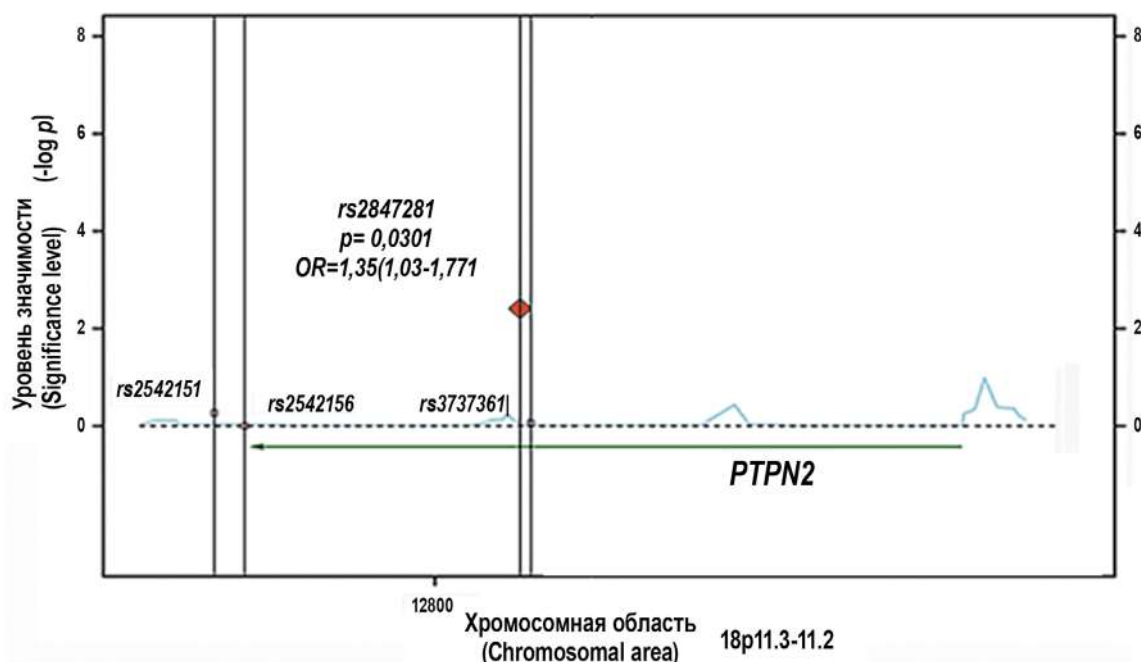


Рис. 1. Схема расположения изученных полиморфных маркеров в хромосомной области 18p11.3-11.2.

Fig. 1. Scheme of the location of the studied polymorphic markers in the chromosomal region 18p11.3-11.2.

ле ассоциации этого полиморфного маркера с СД1 в русской популяции [5].

В то же время нами выявлено статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа СС полиморфного маркера rs2847281 гена *PTPN2* в группе больных СД1 по сравнению с контрольной группой. Полиморфный маркер rs2847281 расположен в интроне 5 гена *PTPN2* и находится в частичном неравновесии по сцеплению с rs478582, который в одном из исследований показал более сильную ассоциацию, чем rs2542151 [5]. Стоит также отметить, что полиморфный маркер rs2847281 гена *PTPN2*, по данным зарубежной литературы, помимо ассоциации с СД1 связан с изменением уровня С-реактивного белка в организме человека и болезнью Крона [17].

Независимое подтверждение ассоциации указывает на то, что этиологический вариант может находиться именно в этом блоке неравновесия по сцеплению и требуется дальнейшее изучение данного, по-видимому, важного гена для понимания механизмов аутоиммунных заболеваний.

При изучении влияния *PTPN2* на функционирование β -клеток было обнаружено, что синтез *PTPN2* регулируется цитокинами IL-1 β , IFN- γ и TNF- α , а ингибирование гена *PTPN2* приводит к усилению активации STAT1 и апоптозу β -клеток, вызванному цитокинами [18]. Эти наблюдения позволяют предположить, что *PTPN2* может действовать и на уровне иммунной системы, и на уровне

β -клеток, усиливая их апоптоз в условиях воспалительной реакции. Возможно, этиологический вариант следует искать не только в экзонах и фланкирующих областях, но и в интронах гена *PTPN2*.

В исследовании [19] было обнаружено, что CD4⁺ Т-лимфоциты, взятые от здоровых доноров и несущие предрасполагающий аллель полиморфного маркера rs1893217 гена *PTPN2*, замедленно реагируют на интерлейкин 2. Это выражается в уменьшении эффективности фосфорилирования STAT5 и снижении экспрессии *FOXP3* в ответ на интерлейкин 2. У больных СД1 наблюдался тот же эффект, но он не зависел от генотипа *PTPN2* по данному полиморфному маркеру, что может объясняться вкладом других предрасполагающих локусов.

Заключение

Современные способы исследования генома GWAS (Genome-wide association study) позволили выявить множество новых генов, которые могут быть ассоциированы с СД типа 1, в том числе и *PTPN2*. Полученные нами данные об ассоциации полиморфного маркера rs2847281 гена *PTPN2* с риском развития СД1 дополняют информацию о механизмах его возникновения и патогенеза. Раскрытие этих механизмов поможет понять основы патофизиологии СД1 и определить группы людей с высоким риском развития СД1, для проведения профилактических мероприятий. Разработка и внедрение в практику методов

Распределение частот исследованных полиморфных маркеров гена *PTPN2*Distribution of frequencies of the studied polymorphic markers of the *PTPN2* gene

rs2847281						
Аллели и генотипы/ alleles and genotypes	Частоты/frequencies		χ^2	<i>p</i>	OR	
	Случай/case	Контроль/control			знач./sign.	CI _{95%}
Аллель/allele A	0,563	0,635	4,70	0,0301	0,74	0,56-0,97
Аллель/allele G	0,437	0,365			1,35	1,03-1,77
AA	0,328	0,405	9,48	0,0088	0,74	0,61-0,90
AG	0,470	0,460			0,88	0,72-1,07
GG	0,202	0,135			1,35	1,11-1,64
rs2542156						
Аллели и генотипы/ alleles and genotypes	Частоты/frequencies		χ^2	<i>p</i>	OR	
	Случай/case	Контроль/control			знач./sign.	CI _{95%}
Аллель/allele T	0,888	0,911	1,25	0,2641	0,78	0,50-1,21
Аллель/allele C	0,112	0,090			1,29	0,83-2,00
TT	0,795	0,827	4,16	0,1249	0,78	0,57-1,06
TC	0,186	0,167			1,01	0,83-1,22
CC	0,019	0,006			1,29	0,94-1,76
rs3737361						
Аллели и генотипы/ alleles and genotypes	Частоты/frequencies		χ^2	<i>p</i>	OR	
	Случай/case	Контроль/control			знач./sign.	CI _{95%}
Аллель/allele T	0,671	0,684	0,15	0,6991	0,95	0,71-1,26
Аллель/allele C	0,327	0,316			1,06	0,80-1,41
TT	0,478	0,471	2,71	0,2578	0,95	0,77-1,16
TC	0,386	0,426			0,86	0,70-1,04
CC	0,134	0,103			1,06	0,86-1,29
rs2542151						
Аллели и генотипы/ alleles and genotypes	Частоты/frequencies		χ^2	<i>p</i>	OR	
	Случай/case	Контроль/control			знач./sign.	CI _{95%}
Аллель/allele T	0,604	0,601	0,01	0,93	1,01	0,77-1,33
Аллель/allele G	0,396	0,399			0,98	0,75-1,30
TT	0,366	0,369	0,17	0,92	1,01	0,84-1,23
TG	0,475	0,464			1,04	0,86-1,28
GG	0,158	0,167			0,98	0,81-1,20

анализа полиморфных вариантов генов, используемых для диагностики СД типа 1, позволит выявить возможность развития этой болезни и/или его прогрессирование у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или у людей, находящихся в группе риска.

Литература (п.п. 1; 2; 5-19 см. References)

- Лаврикова Е.Ю., Никитин А.Г., Серегин Ю.А., Зильберман Л.И., Цитлидзе Н.М., Кураева Т.Л. и др. Ассоциация полиморфного маркера С1858Т гена *PTPN22* с сахарным диабетом типа 1. *Молекулярная биология*. 2009; 43(6): 1040-3.
- Никитин А.Г., Лаврикова Е.Ю., Серегин Ю.А., Зильберман Л.И., Цитлидзе Н.М., Кураева Т.Л. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов *SH2B3* и *ERBB3* с сахарным диабетом типа 1. *Молекулярная биология*. 2010; 44(2): 257-62.

References

- Chistiakov D.A., Savost'anov K.V., Nosikov V.V. *CTLA4* gene polymorphisms are associated with, and linked to, insulin-dependent diabetes mellitus in a Russian population. *BMC Genet.* 2001; 2: 6. (Epub 2001) <https://doi.org/10.1186/1471-2156-2-6>
- Gavrilov D.K., Kuraeva T.L., Dedov I.I., Sergeev A.S., Nosikov V.V. Frequency analysis of HLA-DQA1 and HLA-DQB1 gene alleles and susceptibility to type 1 diabetes mellitus in Russian patients. *Acta Diabetol.* 1994; 31: 82-6.
- Lavrikova E.Y., Nikitin A.G., Seregin Y.A., Zilberman L.I., Tsitlidze N.M., Kuraeva T.L., et al. Association of the *PTPN22* polymorphism C1858T with type 1 diabetes mellitus. *Molekulyarnaya biologiya*. 2009; 43(6): 1040-3. (In Russian)
- Nikitin A.G., Lavrikova E.Y., Seregin Y.A., Zilberman L.I., Tsitlidze N.M., Kurayeva T.L., et al. Association of the polymorphisms of the *ERBB3* and *SH2B3* genes with type 1 diabetes. *Molekulyarnaya biologiya*. 2010; 44(2): 257-62. (In Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.4-10

5. Todd J.A., Walker N.M., Cooper J.D., Smyth D.J., Downes K., Plagnol V., et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat. Genet.* 2007; 39: 857–64. <https://doi.org/10.1038/ng2068>
6. Espino-Paisan L., de la Calle H., Fernández-Arquero M., Figueredo M.A., de la Concha E.G., Urcelay E., et al. A polymorphism in *PTPN2* gene is associated with an earlier onset of type 1 diabetes. *Immunogenetics*. 2011; 63(4): 255–8. <https://doi.org/10.1007/s00251-010-0500-x> PMID: 21246196
7. Gootjes C., Zwaginga J.J., Roep B.O., Nikolic T. Functional impact of risk gene variants on the autoimmune responses in type 1 diabetes. *Front Immunol.* 2022; 13: 886736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886736>
8. Aminkeng F., Van Autreve J.E., Weets I., Quartier E., Van Schravendijk C., Gorus F.K., et al. Belgian Diabetes Registry. *IFIH1* gene polymorphisms in type 1 diabetes: genetic association analysis and genotype-phenotype correlation in the Belgian population. *Hum Immunol.* 2009; 70(9): 706–10. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.06.013>
9. Michalek D.A., Tern C., Zhou W., Robertson C.C., Farber E., Campolieto P., et al. A multi-ancestry genome-wide association study in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2024; 33(11): 958–68. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddae024>
10. Timasheva Y.R., Balkhiyarova Z.R., Nasibullin T.R., Avzaletdinova D.S., Morugova T.V., Mustafina O.E., et al. Multilocus associations of inflammatory genes with the risk of type 1 diabetes. *Gene*. 2019; 707: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.085>
11. Andersen J.N., Mortensen O.H., Peters G.H., Drake P.G., Iversen L.F., Olsen O.H. Structural and evolutionary relationships among protein tyrosine phosphatase domains. *Mol. Cell. Biol.* 2001; 21(21): 7117–36. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.21.7117-7136.2001>
12. Kim M., Morales L.D., Jang I.S., Cho Y.Y., Kim D.J. Protein tyrosine phosphatases as potential regulators of STAT3 signaling. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(9): 2708. <https://doi.org/10.3390/ijms19092708>
13. Galic S., Klingler-Hoffmann M., Fodero-Tavoletti M.T., Puryer M.A., Meng T.C., Tonks N.K., et al. Regulation of insulin receptor signaling by the protein tyrosine phosphatase TCPTP. *Mol. Cell. Biol.* 2003; 23(6): 2096–108. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.6.2096-2108.2003>
14. Tiganis T. PTP1B and TCPTP-nonredundant phosphatases in insulin signaling and glucose homeostasis. *FEBS J.* 2013; 280(2): 445–58. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08563.x>
15. Smyth D.J., Plagnol V., Walker N.M., Cooper J.D., Downes K., Yang J.H., et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(26): 2767–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807917>
16. Song J., Lan J., Tang J., Luo N. *PTPN2* in the immunity and tumor immunotherapy: a concise review. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 2; 23(17): 10025. <https://doi.org/10.3390/ijms231710025>
17. Keindl M., Fedotkina O., du Plessis E., Jain R., Bergum B., Mygind Jensen T., et al. Increased plasma soluble interleukin-2 receptor alpha levels in patients with long-term type 1 diabetes with vascular complications associated with IL2RA and *PTPN2* gene polymorphisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 575469. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.575469>
18. Sharp R.C., Abdulrahim M., Naser E.S., Naser S.A. Genetic variations of *PTPN2* and *PTPN22*: role in the pathogenesis of Type 1 diabetes and Crohn's disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015; 5: 95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00095>
19. Cerosaletti K., Buckner J.H. Protein tyrosine phosphatases and type 1 diabetes: genetic and functional implications of *PTPN2* and *PTPN22*. *Rev. Diabet. Stud.* 2012; 9: 188–200. <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.188> PMID: 23804260

Сведения об авторах:

Бурденный Алексей Михайлович, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП; мл. науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН;

Кураева Тамара Леонидовна, доктор мед. наук, проф., руководитель отд-ния сахарного диабета детей и подростков ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России;

Носиков Валерий Вячеславович, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

© Суханова И.Ф., Кожевникова Л.М., 2025

УДК 616-092.9

Суханова И.Ф., Кожевникова Л.М.

Половой диморфизм возрастных изменений экспрессии α , β и δ субъединиц АТФ-синтазы в аорте и сердце крыс: их потенциальное влияние на сократительную функцию

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Старение является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, приводящих к ухудшению качества жизни и высокой смертности во всем мире. По мере старения населения эта ситуация с годами будет только ухудшаться. Возраст-ассоциированное снижение функции митохондрий напрямую связано с развитием фенотипа клеточного старения. **Цель** исследования – оценить половые особенности ранних возрастных изменений экспрессии генов α , β и δ субъединиц каталитического F_1 домена АТФ-синтазы в аорте и сердце крыс и их потенциальное влияние на сократительную функцию сосудов.

Методика. Эксперименты проводили на крысах самцах и самках породы Wistar в возрасте 4 и 18 мес. Силу сокращения грудного отдела аорты измеряли в изометрическом режиме, экспрессию генов оценивали при помощи ПЦР анализа. Ингибиторный анализ проводили с помощью олигомицина А (ингибитор АТФ-синтазы) и глибенкламида (блокатор K_{ATP} каналов).

Результаты. Установлено, что в сердце возрастных самцов увеличивается экспрессия генов *Atp5f1a* и *Atp5f1d*, соответственно α и δ субъединиц каталитического F_1 домена. В стареющем сердце самок наиболее значимые возрастные изменения экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d* субъединиц F_1 домена выявлены в левом предсердии, что принципиально отличалось от аналогичных показателей в левом предсердии самцов (снижение вместо повышения). Уменьшение экспрессии гена *Atp5f1b* каталитической β субъединицы АТФ-синтазы выявлено и в левом желудочке крыс самок. В аорте возрастных крыс обоего пола обнаружено снижение экспрессии генов α и β субъединиц каталитической головки F_1 и δ субъединицы центрального стержня АТФ-синтазы. Показано, что подавление активности АТФ-синтазы с помощью ингибитора олигомицина А приводило к ослаблению силы сокращения изолированных колец аорты под воздействием серотонина (5НТ) у молодых и старых крыс. Этот эффект не был обусловлен активацией K_{ATP} каналов, поскольку блокатор глибенкламид не оказывал влияния на 5НТ-индуцированную реакцию сосудов в ответ на воздействие олигомицина А.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о ранних возрастных изменениях экспрессии генов субъединиц каталитического F_1 домена АТФ-синтазы в магистральных сосудах и сердце. Выявленные половые различия в экспрессии генов позволяют предположить, что на ранних этапах старения наиболее значимое снижение синтеза АТФ возникает в сердце крыс-самок, что указывает на вероятность формирования ранних ишемических нарушений. Предположено, что высокий уровень экспрессии α субъединицы каталитического F_1 домена в стареющем сердце самцов может выступать в качестве компенсаторного механизма для обеспечения возросших потребностей в АТФ. Значительное снижение экспрессии α и β субъединиц F_1 домена в аорте возрастных крыс может негативно повлиять на процессы окислительного фосфорилирования и, как следствие, на регуляцию сосудистого тонуса.

Ключевые слова: старение; половой диморфизм; экспрессия; АТФ-синтаза; сократимость; аорта; сердце; олигомицин А; K_{ATP} ; глибенкламид

Для цитирования: Суханова И.Ф., Кожевникова Л.М. Половой диморфизм возрастных изменений экспрессии α , β и δ субъединиц АТФ-синтазы в аорте и сердце крыс: их потенциальное влияние на сократительную функцию. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 11–21.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала – Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка материала – Суханова И.Ф.; написание текста – Кожевникова Л.М.; редактирование – Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Кожевникова Любовь Михайловна, e-mail: lubovmih@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № FGFU-2025-0006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

Sukhanova I.F., Kozhevnikova L.M.

Sexual dimorphism of age-related changes in the expression of α , β , and δ subunits of ATP synthase in the aorta and heart of rats: their potential impact on contractile function

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation

Aging is a critical risk factor for the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases, leading to a decline in quality of life and high mortality rates worldwide. With the aging population, this situation is expected to worsen over time. Age-associated mitochondrial dysfunction is directly linked to the development of cellular senescence phenotypes. **This study aimed** to evaluate sex-specific early age-related changes in the expression of genes encoding the α , β , and δ subunits of the catalytic F1 domain of ATP synthase in the aorta and heart of rats and their potential impact on vascular contractile function.

Methods. Experiments were conducted on male and female Wistar rats aged 4 and 18 months. The force of contraction of the thoracic aorta was measured in an isometric mode, and gene expression was assessed using PCR analysis. Inhibitory analysis was performed using oligomycin A (an ATP synthase inhibitor) and glibenclamide (a K_{ATP} channel blocker).

Results. It was found that in the hearts of aged males, there was an increase in the expression of the *Atp5f1a* and *Atp5f1d* genes, corresponding to the α and δ subunits of the catalytic F1 domain. In the aging hearts of females, the most significant age-related changes in the expression of the *Atp5f1a*, *Atp5f1b*, and *Atp5f1d* genes encoding the F1 domain subunits were observed in the left atrium, which significantly differed from similar parameters in the left atrium of males (decreased instead of increased expression). A decrease in the expression of the *Atp5f1b* gene encoding the catalytic β subunit of ATP synthase was also detected in the left ventricle of female rats. In the aortas of aged rats of both sexes, a reduction in the expression of genes encoding the α and β subunits of the catalytic head of F1 and the δ subunit of the central stalk of ATP synthase was observed. It was shown that inhibition of ATP synthase activity using the inhibitor oligomycin A led to a weakening of the contraction force of isolated aortic rings in response to serotonin (5HT) in both young and old rats. This effect was not mediated by K_{ATP} channel activation, as the blocker glibenclamide did not influence the 5HT-induced vascular response following oligomycin A exposure.

Conclusion. The obtained results indicate early age-related changes in the expression of genes encoding the subunits of the catalytic F1 domain of ATP synthase in conduit vessels and the heart. The identified sex differences in gene expression suggest that the most significant early impairments in ATP synthesis occur in the hearts of female rats, indicating a potential for early ischemic disturbances. It is hypothesized that the high level of expression of the α subunit of the catalytic F1 domain in the aging hearts of males may serve as a compensatory mechanism to meet increased ATP demands. A substantial decrease in the expression of the α and β subunits of the F1 domain in the aortas of aged rats may negatively affect oxidative phosphorylation processes and, consequently, the regulation of vascular tone.

Keywords: aging; sexual dimorphism; expression; ATP synthase; contractility; aorta; heart; oligomycin A; K_{ATP} ; glibenclamide

For citation: Sukhanova I.F., Kozhevnikova L.M. Sexual dimorphism of age-related changes in the expression of α , β , and δ subunits of ATP synthase in the aorta and heart of rats: their potential impact on contractile function. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya* (Pathological physiology and experimental therapy, Russian Journal). 2025; 69(2): 11–21. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

Authors' contributions: concept and design of the study, material collection and processing – Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F.; preparation of illustrative material, statistical analysis – Sukhanova I.F.; writing the text – Kozhevnikova L.M.; editing the text – Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Lyubov M. Kozhevnikova, Doctor of Medical Sciences, major scientific researcher of the laboratory of chronic inflammation and microcirculation Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow, 125315, Russian Federation, e-mail: lubovmih@yandex.ru

Information about the authors:Kozhevnikova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-1323-6472>Sukhanova I.F., <https://orcid.org/0000-0002-1220-2596>**Financing.** The study was carried out as part of a state assignment № FGFU-2025-0006.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 26.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

С увеличением продолжительности жизни у людей в пожилом возрасте возрастает вероятность развития различных хронических метаболических, сердечно-сосудистых, неврологических и онкологических заболеваний, которые ухудшают качество их жизни и обуславливают высокую смертность. Одним из признаков старения клетки является нестабильность генома, приводящая к нарушению экспрессии и/или активности структурных и регуляторных белков [1]. Возраст-ассоциированное снижение функции митохондрий напрямую связано с развитием фенотипа клеточного старения [2-4]. Уменьшение количества митохондрий в процессе старения приводит к нарушению энергетического обмена и снижению продукции АТФ [5-8]. Синтез АТФ в основном зависит от активности V комплекса дыхательной цепи или АТФ-синтазы (F_1F_0 -АТPase) [9]. F_1F_0 -АТPase принадлежит к семейству вращающихся АТФаз и представляет собой мембраносвязанный мультибелковый комплекс, отвечающий за производство более 95% всего пула АТФ клетки [10]. Он состоит из 29 субъединиц, из которых – 27 ядерно-кодируемые и 2 митохондриально-кодируемые белки (АТР6 и АТР8) [11].

F_1F_0 -АТPase содержит головной F_1 и мембранный F_0 домены [12]. Домен F_1 ответствен за синтез АТФ, F_0 – за транслокацию протонов. Каталитическая головка F_1 состоит из чередующихся α и β субъединиц и центрального стебля, содержащего по одной субъединице γ , δ и ϵ . Домен F_0 состоит из ротора, периферического стебля и дополнительных субъединиц [9, 13, 14]. Эти два домена связаны центральным стеблем, вращающимся внутри области F_1 , и стационарным периферическим стеблем (субъединицы F6 или a, b, d и OSCP). Периферический стебель участвует в процессе димеризации и олигомеризации F_1F_0 -АТPase, в изменении изгибов мембран митохондрий, в формировании крист и является важным компонентом всех ротационных фаз [15]. Образование димеров митохондриальной F_1F_0 -АТPase имеет решающее значение для формирования правильной структуры и функции митохондрий. С учетом сложности механизмов взаимодействия между белками комплекса F_1F_0 -АТPase, даже незначительные нарушения структуры фермента приводят к ингибированию синтеза АТФ.

Нарушения функции F_1F_0 -АТPase приводят к различным патологическим состояниям [14]. Показано, что ингибирование F_1F_0 -АТPase в кардиомиоцитах крыс инициирует возникновение окислительного стресса и повышение уровня внутриклеточного кальция, что в конечном итоге вызывает гибель клеток [16]. Доказано, что снижение функции митохондрий на протяжении всей жизни напря-

мую связано с процессом старения [1, 2, 12]. Однако точные последствия дисфункции F_1F_0 -АТPase для человека до сих пор остаются неясными [17]. Тем не менее, мутации или дефекты этого фермента могут привести к различным сердечно-сосудистым, нейродегенеративным и метаболическим заболеваниям [12, 18-20]. В настоящем исследовании были оценены особенности ранних возрастных изменений экспрессии α , β и δ субъединиц каталитического F_1 домена F_1F_0 -АТPase в аорте и сердце крыс, и их потенциальное влияние на сократительную функцию сосудов в зависимости от пола животного.

Методика

Эксперименты проведены на крысах самцах и самках породы Вистар в возрасте 4 мес (молодые) и 18 мес (здесь и далее именуемые возрастными или пожилыми, поскольку по данным литературы старыми считаются крысы в возрасте 24-26 и более месяцев). Физиологические эксперименты проводили на самцах ($n=72$, из них 36 молодых и 36 возрастных крыс). Сравнительный ПЦР анализ проводили на самцах и самках ($n=56$, в группах соответственно по 14 молодых и 14 возрастных животных). Данное исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Этического комитета Института общей патологии и патофизиологии, и было утверждено Комитетом по этике (протокол № 1а от 02.10. 2020).

Выделение фрагментов грудного отдела аорты крыс и измерение силы сокращения в изометрическом режиме. Анестезированных крыс (25% раствор урета-на, 4 мл/кг) декапитировали, извлекали грудной отдел аорты. Аорту помещали в раствор Кребса-Хенселейта, охлажденный до $+4^{\circ}\text{C}$. Состав раствора Кребса-Хенселейта в мМ: NaCl – 121; KCl – 4,69; KH_2PO_4 – 1,1; NaHCO_3 – 23,8; MgSO_4 – 1,6; CaCl_2 – 1,6; ЭДТА – 0,032; D-глюкоза – 8. Фрагменты аорты нарезали на кольца шириной 1,5-2,2 мм, которые крепили на держателях, помещенных в раствор Кребса-Хенселейта, аэрируемый карбогеном (5% CO_2 в O_2) в проволочном четырехканальном миографе (DanishMyo Technology, модель Multi Myograph System – 620M). После достижения в камерах миографа температуры раствора $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ фрагменты аорты растягивали радиально до оптимального диаметра просвета, соответствующего 90% пассивного диаметра сосуда при 100 мм Нг. После процедуры растяжения и последующего периода стабилизации в течение 40 мин жизнеспособность сосудов проверяли с помощью 0,1 мкМ норадrenalина – агониста адренорецепторов (Sigma, США). Сохранность эндотелия тестировали с помощью агониста мускариновых рецепторов 10 мкМ карбахола – негидролизруемого ацетилхолинэстеразами аналога ацетилхолина (Sigma, США). Реакцию сосудов в ответ на воздействие воз-

растающих концентраций серотонина (5HT, Sigma, США) оценивали в присутствии и в отсутствие ингибитора F_1F_0 -АТФазе олигомицина А, а также блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP}) глибенкламида (Sigma, США). Результаты исследований на изолированных сосудах обрабатывали в Microsoft Excel с использованием данных силы сокращения сосудов (mN), экспортированных из программного обеспечения миографа (LabChartPro).

Выделение РНК. Извлеченные из организма крыс сердце и аорту помещали в раствор RNAlater (США, Ambion) и хранили до выделения РНК при температуре -20°C . Ткани измельчали в жидком азоте. Экстракцию РНК проводили с использованием набора GeneJET™ (ThermoFisher Scientific Inc., США) согласно протоколу производителя. Для предотвращения загрязнения геномной ДНК выделенную РНК обрабатывали ДНКазой I (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора Revert Aid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific Inc., США) в соответствии с инструкцией производителя, используя случайные гексамерные праймеры.

Количественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с использованием набора qPCRmix-HS («Евроген», Россия) согласно инструкции производителя праймеров. Праймеры были подобраны, синтезированы и валидированы ООО «ДНК-Синтез» (Россия). ПЦР проводили в амплификаторе CFX96 Cyclex-RealTime PCR Detection System (BioRad Laboratories, Inc., США) в 96-луночном планшете. Для нормализации уровней экспрессии генов использовали β -актин. Различия в экспрессии целевого гена оценивали по изменению соотношения уровней мРНК гена/мРНК β -актина. Объектами исследований были гены *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d* соответственно α , β и δ субъединиц каталитического F_1 домена F_1F_0 -АТФазе. Результаты обрабатывали в Microsoft Excel с использованием алгоритма $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism 8. Для сравнения средних значений и статистических различий между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Предварительно была выполнена верификация соответствия выборок нормальному распределению. Расхождения считались достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения средних значений и статистических различий между 3 и более группами использовали дисперсионный анализ (ANOVA). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартной ошибки среднего значения (SEM).

Результаты

Сердце. Как показано на **рис. 1**, в сердце стареющих крыс-самцов в левом желудочке и предсердиях увеличи-

вается экспрессия генов *Atp5f1a* и *Atp5f1d*, ответственных за синтез α субъединицы каталитической головки и δ субъединицы центрального стержня F_1 домена F_1F_0 -АТФазе. Иные изменения были зафиксированы в стареющем сердце крыс-самок: значительное снижение уровня мРНК для α , β и δ субъединиц в левом предсердии (**рис. 1, б/б**) и каталитической β субъединицы фермента в левом желудочке (**рис. 1, а/а**). В правом предсердии возрастных самок, как и у крыс-самцов, выявлено только повышение экспрессии гена *Atp5f1d* субъединицы δ (**рис. 1, в/с**).

Аорта. Установлено, что в процессе старения в аорте возрастных крыс (18 мес) обоего пола наблюдается значительное снижение уровня мРНК α и β субъединиц каталитического домена F_1 по сравнению с аналогичными показателями в сосудах молодых крыс (**рис. 2**). В тканях аорты возрастных крыс и самцов и самок отмечалась лишь тенденция к уменьшению содержания мРНК δ субъединицы центрального стебля F_1 домена (**рис. 2**).

Было предположено, что связанное с возрастом снижение экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* может приводить к уменьшению каталитической активности фермента и, как следствие, к нарушению синтеза АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) и фосфата путем вращательного катализа. Важно было понять, как снижение внутриклеточного содержания АТФ может повлиять на сократительную функцию магистральных сосудов молодых и старых крыс. Для этого в экспериментах на изолированных фрагментах аорты было исследовано влияние ингибитора F_1F_0 -АТФазе олигомицина А на 5HT-индуцированное сокращение. Олигомицин А ингибирует окислительное фосфорилирование в митохондриях, блокируя синтез АТФ через сайт связывания на субъединице F_0 домена [21–23]. В экспериментах на культуре нейронов гиппокампа было показано, что добавление олигомицина А приводит к резкому снижению внутриклеточной концентрации АТФ [24].

Эффект олигомицина А на 5HT-индуцированное сокращение оценивали на изолированных фрагментах аорты крыс-самцов, поскольку характер возрастных изменений экспрессии генов субъединиц F_1 домена не зависел от пола животного. Установлено, что инкубация колец аорты как молодых, так и возрастных крыс с олигомицином А в дозе 5 мкМ в течение 30 мин приводила к значительному снижению сократительного ответа сосудов на воздействие 5HT в возрастающих концентрациях. Как показано на **рис. 3**, в присутствии олигомицина А наблюдается смещение кривой зависимости «концентрация-эффект» вправо. Отмечено, что под влиянием ингибитора F_1F_0 -АТФазе снижается чувствительность сосудов молодых крыс к действию не только высоких, но и низких концентраций 5HT, что косвенно свидетельствует о большей за-

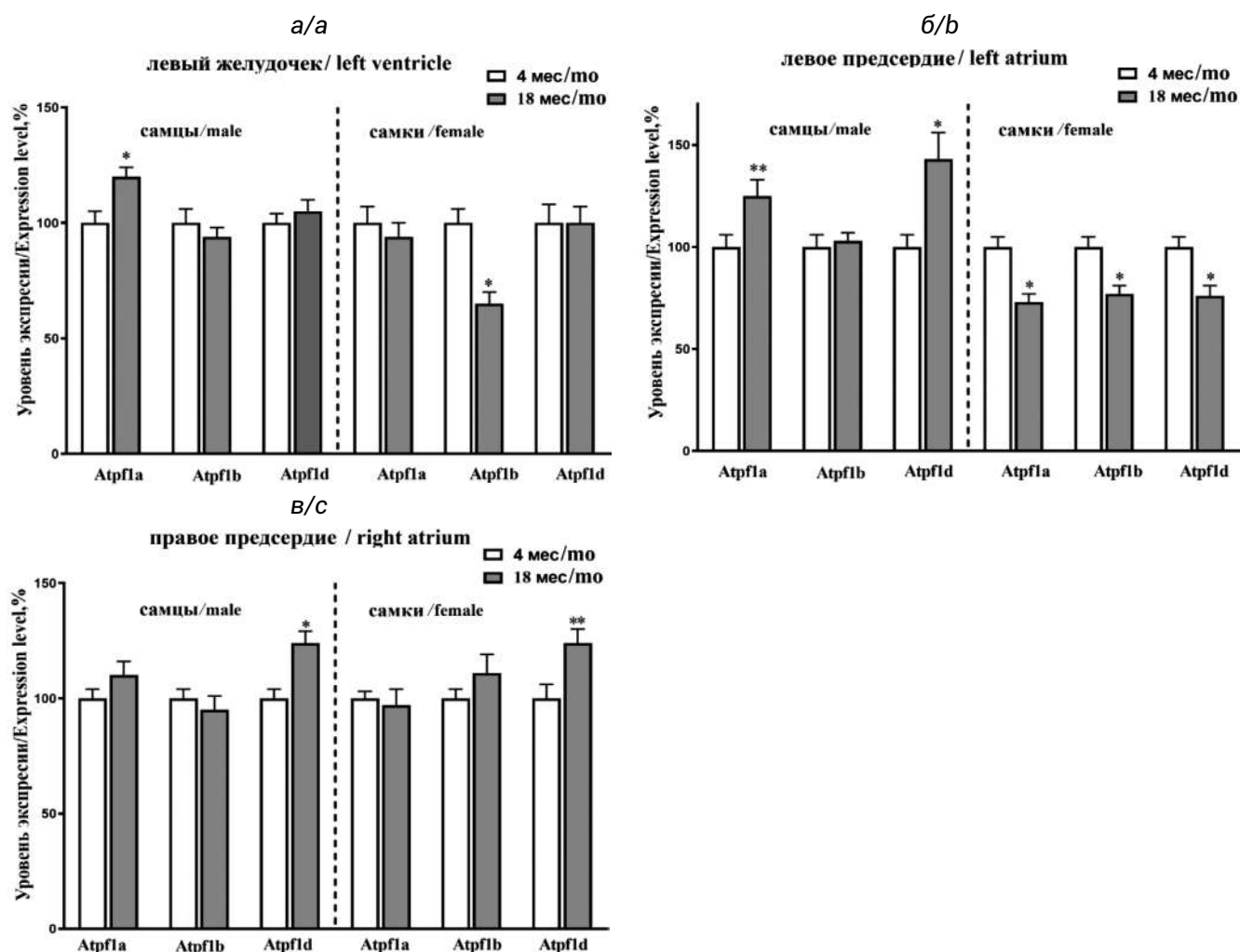


Рис. 1. Влияние пола и возраста на уровень экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d*, соответственно субъединиц α , β и δ в левом желудочке и предсердиях крыс. Здесь и далее значение экспрессии для каждого исследуемого гена нормировали на экспрессию референсного гена β -актина в том же образце ткани. Содержание мРНК каждого исследуемого белка выражено в процентах от среднего значения содержания того же белка в группе молодых крыс-самцов или самок, принятого за 100%. * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ по сравнению с контролем (крысы 4 мес).

Fig. 1. The influence of sex and age on the expression levels of the genes *Atp5f1a*, *Atp5f1b*, and *Atp5f1d*, corresponding to the α , β , and δ subunits, respectively, in the left ventricle and atria of rats. In all subsequent figures, the expression level of each studied gene was normalized to the expression of the reference gene β -actin in the same tissue sample. The mRNA content of each studied protein is expressed as a percentage of the average content of the same protein in the group of young male or female rats, which was set as 100%. * $p < 0.01$; $p < 0.05$ compared to control (rats at 4 months).

висимости трансдукции сигнала, реализуемого 5НТ рецепторами, от внутриклеточного уровня АТФ по сравнению с сосудами возрастных крыс (рис. 3).

Олигомицин А влиял не только на силу, но и кинетику 5НТ-индуцированного сократительного ответа магистральных сосудов крыс. В отсутствие олигомицина А фаза тонического сокращения колец аорты на фоне максимальной концентрации 5НТ сохранялась в течение длительного времени, в то время как в присутствии ингиби-

тора наблюдалось значительное снижение ее продолжительности (рис. 4, а/а). Было предположено, что одним из механизмов действия олигомицина А является подавление синтеза АТФ и, как следствие, повышение активности калиевых АТФ-зависимых каналов (K_{ATP}) на мембране митохондрий и плазмолеммы.

Далее мы оценили возможную связь между возрастными изменениями экспрессии генов субъединиц каталитического F_1 домена с активностью K_{ATP} , которые дей-

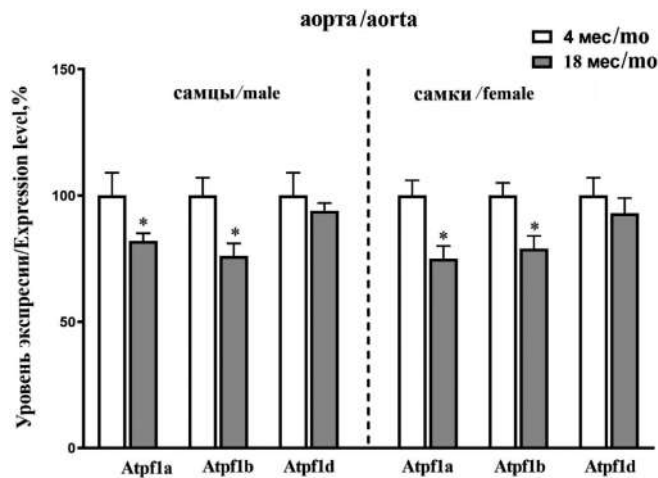


Рис. 2. Влияние пола и возраста на уровень экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d*, соответственно субъединиц α , β и δ в аорте крыс. * $p < 0,01$ по сравнению с контролем (крысы 4 мес).

Fig. 2. The influence of sex and age on the expression levels of the genes *Atp5f1a*, *Atp5f1b*, and *Atp5f1d*, correspond to the α , β , and δ subunits in the rat aorta. $p < 0.01$ compared to control (rats at 4 months).

ствуют как молекулярные датчики, подавляемые АТФ и активируемые АДФ, и тем самым связывают клеточный метаболизм с возбудимостью клеточной мембраны [25]. Установлено, что предварительная инкубация колец аорты молодых крыс с блокатором K_{ATP} глибенкла-

мидом (3 мкМ, 20 мин) не оказывала влияния ни на силу, ни на кинетику сократительного ответа аорты на воздействие 5НТ в возрастающих концентрациях (**рис. 5, а/а**).

В следующей серии экспериментов сосуды инкубировали в течение 20 мин с глибенкламидом, после чего в камеру добавляли олигомицин А. Общее время инкубации сосудов с препаратами составляло 40 мин. Как в присутствии, так и в отсутствие глибенкламида воспроизводится одинаковый ингибирующий эффект олигомицина А на силу (**рис. 3, а/а; 5, б/б**) и кинетику (**рис. 4, б/б**) 5НТ-индуцированного сокращения. В сосудах преимущественно экспрессируется подтип SUR2A/Kir6.1 каналов [26], которые, как было продемонстрировано ранее, нечувствительны к нарушению клеточного метаболизма [27], что, по-видимому, объясняет отсутствие ингибирующего эффекта глибенкламида на фоне подавления синтеза АТФ олигомицином А.

Неожиданными оказались результаты экспериментов на сосудах возрастных крыс. Инкубация колец аорты с глибенкламидом приводила к значительному снижению 5НТ-индуцированного сокращения, о чем свидетельствовало смещение кривой доза-эффект вправо (**рис. 6, а/а**). Отмечено, что при совместном применении глибенкламида с олигомицином А ослабление сократительного ответа аорты возрастных крыс на воздействие 5НТ было более значимым, чем при их раздельном воздействии, что свидетельствовало о суммации ингибирующего эффекта, главным образом в ответ на низкие концентрации 5НТ (**рис. 3, б/б; рис. 6**).

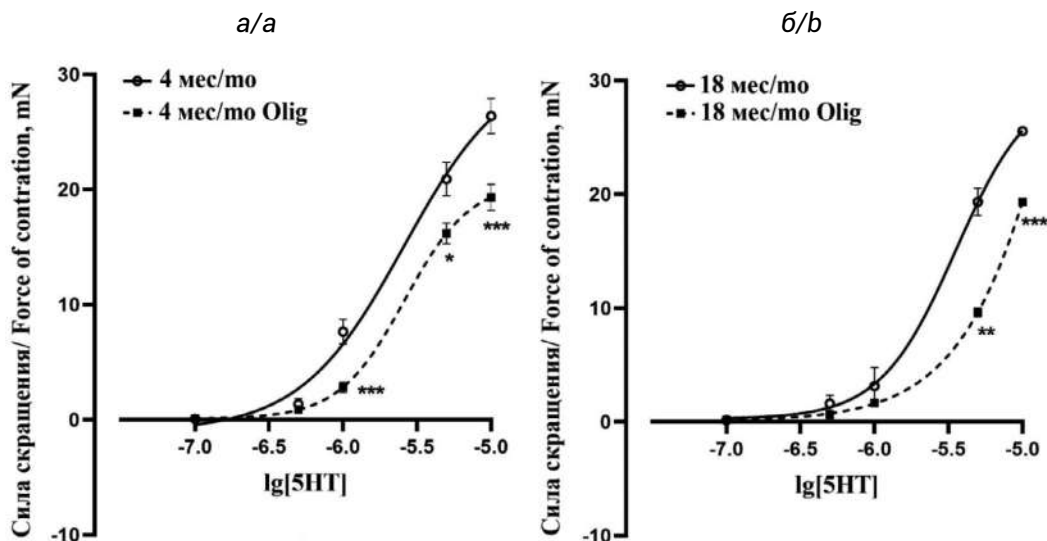


Рис. 3. Зависимости «концентрация-эффект» в ответ на воздействие 5НТ на изолированные фрагменты аорты (а) молодых и (б) возрастных крыс-самцов в отсутствие (контроль), и в присутствии олигомицина А. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Fig. 3. Concentration-effect dependencies in response to 5HT exposure on isolated segments of the aorta (a) from young and (b) aged male rats in the absence (control) and presence of oligomycin A. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ compared to control.

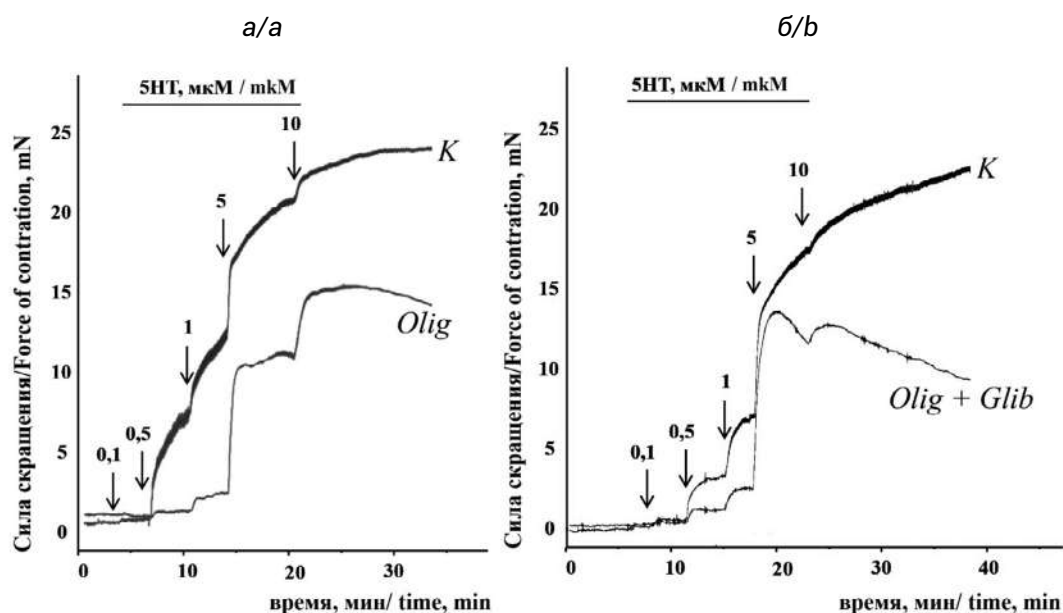


Рис. 4. Репрезентативные диаграммы, показывающие влияние (а) олигомицина А и (б) олигомицина А в сочетании с глибенкламидом на 5НТ-индуцированное сокращение колец аорты крыс-самцов.

Fig. 4. Representative diagrams showing the effects of (a) oligomycin A and (b) oligomycin A in combination with glibenclamide on 5-HT-induced contraction of aortic rings in male rats.

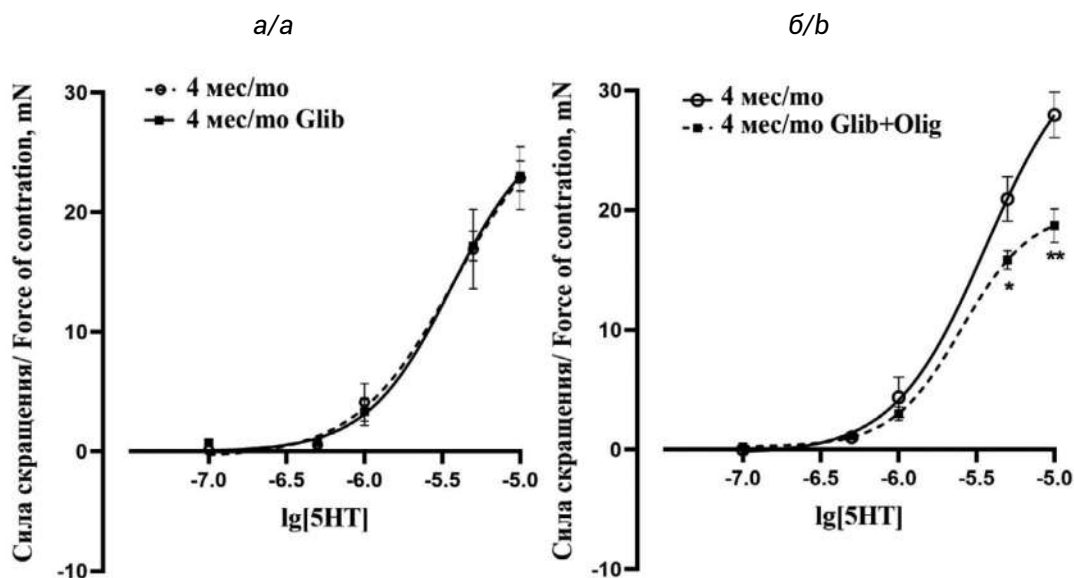


Рис. 5. Зависимости «концентрация-эффект» в ответ на воздействие 5НТ на изолированные фрагменты аорты молодых самцов в присутствии (а) глибенкламида и (б) глибенкламида в сочетании с олигомицином А. * $p<0.05$; ** $p<0.01$ по сравнению с контролем (глибенкламид).

Fig. 5. Concentration-effect dependencies in response to 5HT exposure on isolated segments of the aorta from young males in the presence of (a) glibenclamide and (b) glibenclamide combined with oligomycin A. * $p<0.05$; $p<0.01$ compared to control (glibenclamide).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы оценили влияние возраста и пола на экспрессию важнейших субъединиц каталити-

ческого F_1 домена V комплекса дыхательной цепи митохондрий в различных отделах сердца и в магистральных сосудах. Митохондриальная дисфункция и клеточное старение тесно взаимосвязаны. Несмотря на значительный прогресс

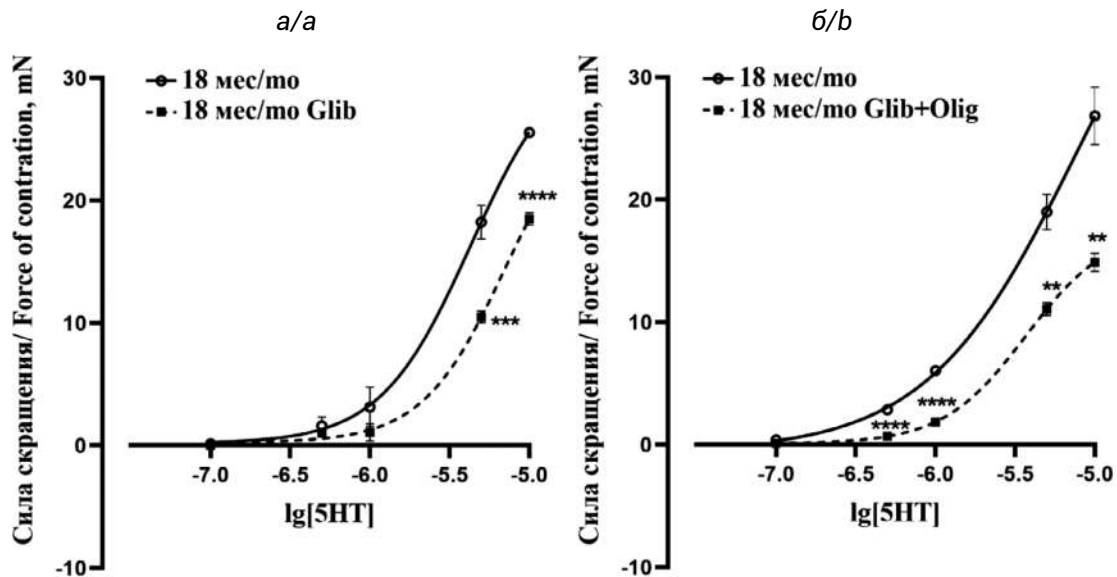


Рис. 6. Зависимости «концентрация-эффект» в ответ на воздействие 5НТ на изолированные фрагменты аорты возрастных самцов в присутствии (а) глибенкламида и (б) глибенкламида в сочетании с олигомицином А. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$ по сравнению с контролем (глибенкламид).

Fig. 6. Concentration-effect dependencies in response to 5HT exposure on isolated segments of the aorta from aged males in the presence of (a) glibenclamide and (b) glibenclamide combined with oligomycin A. * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$; **** $p<0.0001$ compared to control (glibenclamide).

в понимании механизмов клеточного старения, достигнутый за последние годы, многие вопросы остаются нерешёнными, в том числе, вопрос о наиболее важных факторах, вызывающих митохондриальную дисфункцию при старении. Нарушения функции I, III и IV комплексов дыхательной цепи переноса электронов были продемонстрированы на различных моделях клеточного старения [2, 28-30]. Снижение активности V комплекса также приводит к угнетению окислительного фосфорилирования [31-33]. Интерес к изучению возрастных изменений V комплекса значительно возрос после того как его стали рассматривать в качестве молекулярной составляющей mPTP (mitochondrial permeability transition pore) — канала, постоянное открытие которого играет ключевую роль в гибели клеток при различных повреждениях [34, 35]. Предполагается, что связывание Ca^{2+} с β -каталитическим участком домена F_1 запускает открытие mPTP канала, превращая F_1F_0 -АТФазе из уникального фермента, сохраняющего энергию в клетках, в структуру, рассеивающую энергию и способствующую их гибели.

До сих пор остаётся открытым вопрос о том, происходят ли в сердце пожилых людей изменения окислительного метаболизма в митохондриях. В стареющих кардиомиоцитах F_1F_0 -АТФазе частично теряет способность переключаться в каталитический режим работы, что ускоряет деполяризацию митохондриальной мембраны во время ишемии и ухудшает восстановление энергии при реперфузии

[17, 36]. На сегодняшний день набор методических инструментов для изучения роли субъединиц F_1F_0 -АТФазы в развитии сердечно-сосудистой патологии весьма ограничен.

Нами впервые были обнаружены ранние возрастные изменения экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* соответственно α и β субъединиц каталитической головки и *Atp5f1d* субъединицы δ центрального стержня F_1 домена F_1F_0 -АТФазе. Эти изменения зависели от пола крыс. Так, у крыс-самцов в процессе старения в левых отделах сердца возрастает содержание мРНК для α субъединицы, в предсердиях — для субъединицы δ . Экспрессия гена каталитической β субъединицы оставалась неизменной (рис. 1). В стареющем сердце крыс-самок наиболее значимые возрастные изменения экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d* субъединиц F_1 домена выявлены в левом предсердии, которые принципиально отличались от аналогичных показателей в левом предсердии самцов (снижение вместо повышения). Кроме того, с возрастом уменьшение экспрессии гена *Atp5f1b* каталитической β субъединицы F_1F_0 -АТФазе обнаружено и в левом желудочке крыс-самок.

Каталитические участки связывания нуклеотидов определяются в основном β -субъединицами F_1 домена, в то время как α -субъединицы связывают Mg -АТФ, который не участвует в каталитическом цикле [13, 37]. Ранее было продемонстрировано снижение содержания β -субъединицы в субмитохондриальных частицах, полученных

из сердца старых крыс (24 месяца), по сравнению с аналогичными показателями в сердце взрослых крыс (12 месяцев) [31]. Левое предсердие и левый желудочек являются более энергоёмкими по сравнению с правыми отделами сердца. Мы полагаем, что снижение экспрессии β субъединицы в левых отделах сердца возрастных крыс-самок может свидетельствовать о негативном влиянии старения на энергетический метаболизм, в основе которого лежит дисбаланс между потреблением и воспроизведением энергии в кардиомиоцитах. О вероятности развития ранних ишемических нарушений в левом предсердии стареющего сердца самок свидетельствует не только сниженный уровень мРНК α/β субъединиц, но и субъединицы δ центрального стержня, которая играет важную роль в сопряжении переноса протонов и выработки АТФ [38, 39]. Ранее показано, что при гипоксии в мышечных тканях наблюдается значительное снижение экспрессии мРНК субъединиц α , β , δ , γ и ϵ домена F_1 и синтеза АТФ [40-42].

Отмечено, что только у крыс-самок с возрастом в левых отделах сердца возрастает экспрессия α субъединицы F_1 домена (**рис. 1**). Недавние исследования на пациентах с сердечной патологией и в экспериментах на моделях кардиомиопатии у мышей показали, что избыточная экспрессия гена *ATP5F1A* субъединицы α предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и способствует обратному ремоделированию сердца. Выявлена прямая корреляция между повышенной экспрессией гена α субъединицы и возросшим синтезом АТФ в кардиомиоцитах [43]. Предположено, что высокий уровень экспрессии α -субъединицы каталитического F_1 домена в стареющем сердце самок может выступать в качестве компенсаторного механизма для обеспечения возросших потребностей в АТФ.

Установлено, что с возрастом в аорте крыс значительно снижается экспрессия α и β субъединиц каталитического домена F_1 (**рис. 2**), что может негативно повлиять на синтез АТФ и, как следствие, на функцию гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов. Трансдукция внутриклеточной сигнализации, работа ионных каналов, регуляция гомеостаза Ca^{2+} и многие другие процессы связаны с АТФ-зависимым фосфорилированием. В экспериментах на изолированных фрагментах аорты впервые было показано, что при подавлении активности F_1F_0 -АТФазы с помощью олигомицина А уменьшается сила 5НТ-индуцированного сокращения сосудов молодых и возрастных крыс (**рис. 3**).

Известно, что при отсутствии метаболических нарушений, K_{ATP} в сосудах функционально неактивны [27]. Действительно, судя по результатам наших исследований, блокатор K_{ATP} глибенкламид не оказывал влияния на силу и кинетику 5НТ-индуцированного сокращения колец аорты молодых крыс (**рис. 5а**). Неожидаанными оказались данные

о парадоксальной реакции сосудов возрастных животных на воздействие 5НТ после их инкубации с глибенкламидом. Имеется много данных о неселективности действия производных сульфонилмочевины по отношению к K_{ATP} в сосудах [44-47]. В частности, глибенкламид активирует сАМР-Ерас2-Rap1 сигнальный каскад [48, 49]. Ранее мы показали, что в аорте старых крыс-самцов (24 мес) в 2 и 1,5 раза возрастает содержание мРНК для белков Ерас1 и Ерас2 соответственно [50]. Активация этих белков в сосудах приводит к снижению силы индуцированного сокращения [51, 52]. Возможно, вызванное глибенкламидом ослабление индуцированного сокращения стареющих сосудов является результатом его активирующего действия на сАМР-Ерас2-Rap1 сигнальный каскад. Полученные данные о суммации ингибирующих эффектов глибенкламида и олигомицина А на 5НТ-индуцированное сокращение аорты косвенно свидетельствуют о наличии несвязанного с K_{ATP} каналами механизма действия глибенкламида и ставят под сомнение его избирательность действия как блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов.

Заключение

Впервые получены данные о половом диморфизме возрастных изменений экспрессии генов субъединиц каталитического F_1 домена F_1F_0 -АТФазы. Предположено, что на ранних этапах старения наиболее значимые изменения метаболических процессов, связанные с нарушением синтеза АТФ, развиваются в сердце крыс-самок, что указывает на вероятность возникновения ранних ишемических повреждений. Высокий уровень экспрессии α субъединицы F_1 домена в стареющем сердце самок может выступать в качестве компенсаторного механизма для обеспечения возросших потребностей в АТФ. Предположено, что значительное снижение экспрессии α и β субъединиц F_1 домена в аорте возрастных крыс обоего пола может приводить к дисрегуляции сосудистого тонуса и в совокупности с изменениями, выявленными в сердце, инициировать развитие сердечно-сосудистой патологии.

Литература (п.п. 1-49 см. References)

50. Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф., Семенова Н.П., Крыжановский С.А. Половые различия возрастных изменений экспрессии риаинодиновых RYR2 и инозитол-1,4,5-трисфосфатных IP3R1,2,3 рецепторов и их модуляторов САМ и ЕРАС в аорте и миокарде крыс. *Биологические мембраны*. 2020; 37(6): 453-65. <https://doi.org/10.31857/S0233475520050084>
51. Кожевникова Л.М., Авдонин П.В. Агонист 5НТ1А-рецепторов серотонина 8-ОН-DPAT увеличивает силу сокращения аорты и брыжеечной артерии крысы в присутствии эндотелина-1 или вазопрессина, но вызывает расслабление сосудов, предсокращенных

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

норадреналином. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2010; (1): 44-53.

52. Суханова И.Ф., Кожевникова Л.М., Миронова Г.Ю., Авдонин П.В. Ингибитор белков EPAC ESI-09 устраняет тоническую фазу сокращения аорты крысы, вызванную эндогенными вазоконстрикторами. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2017; (2): 149-56.
<https://doi.org/10.7868/S0002332917020217>

References

1. Aunan J.R., Watson M.M., Hagland H.R., Sørdeide K. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br J Surg*. 2016; 103(2): e29-46.
<https://doi.org/10.1002/bjs.10053>
2. Miwa S., Kashyap S., Chini E., von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest*. 2022; 132(13): e158447. <https://doi.org/10.1172/jci158447>
3. Martic I., Papaccio F., Bellei B., Cavinato M. Mitochondrial dynamics and metabolism across skin cells: implications for skin homeostasis and aging. *Front Physiol*. 2023; 14: 1284410.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284410>
4. Vidali S., Feichtinger R.G., Emberger M., Brunner S.M., Gaisbauer S., Blatt T., et al. B. Ageing is associated with a reduction in markers of mitochondrial energy metabolism in the human epidermis. *Exp Dermatol*. 2023; 32(6): 900-905. <https://doi.org/10.1111/exd.14778>
5. Gao X., Yu X., Zhang C., Wang Y., Sun Y., Sun H., et al. Telomeres and Mitochondrial Metabolism: Implications for Cellular Senescence and Age-related Diseases. *Stem Cell Rev Rep*. 2022; 18(7): 2315-27.
<https://doi.org/10.1007/s12015-022-10370-8>
6. Qi X., Rusch N.J., Fan J., Mora C.J., Xie L., Mu S., et al. Mitochondrial proton leak in cardiac aging. *Geroscience*. 2023; 45(4): 2135-43.
<https://doi.org/10.1007/s11357-023-00757-x>
7. Cheng J., Nanayakkara G., Shao Y., Cueto R., Wang L., Yang W.Y., et al. Mitochondrial proton leak plays a critical role in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 982: 359-70.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_20
8. Zhang C., Gao X., Li M., Yu X., Huang F., et al. The role of mitochondrial quality surveillance in skin aging: focus on mitochondrial dynamics, biogenesis and mitophagy. *Ageing Res Rev*. 2023; 87:101917.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101917>
9. Althaher A.R., Alwahsh M. An overview of ATP synthase, inhibitors, and their toxicity. *Heliyon*. 2023; 9(11): e22459.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22459>
10. Patel B.A., D'Amico T.L., Blagg B.S.J. Natural Products and Other Inhibitors of F1FO ATP Synthase. *Eur J Med Chem*. 2020; 207: 112779. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112779>
11. He J., Ford H.C., Carroll J., Douglas C., Gonzales E., Ding S., et al. Assembly of the membrane domain of ATP synthase in human mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(12): 2988-93.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1722086115>
12. Del Dotto V., Musiani F., Baracca A., Solaini G. Variants in human ATP synthase mitochondrial genes: biochemical dysfunctions, associated diseases, and therapies. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(4): 2239.
<https://doi.org/10.3390/ijms25042239>
13. Spikes T.E., Montgomery M.G., Walker J.E. Interface mobility between monomers in dimeric bovine ATP synthase participates in the ultrastructure of inner mitochondrial membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021; 118(8): e2021012118.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2021012118>
14. Lai Y., Zhang Yu, Zhou S., Xu J., Du Z., Feng Z., et al. Structure of the human ATP synthase. *Mol Cell*. 2023; 83(12): 2137-2147.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.04.029>
15. Colina-Tenorio L., Dautant A., Miranda-Astudillo H., Giraud M.-F., González-Halphen D. The peripheral stalk of rotary ATPases. *Front Physiol*. 2018; 9: 1243. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01243>
16. Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013; 113(6): 709-24.
<https://doi.org/10.1161/circresaha.113.300376>
17. Galber C., Carissimi S., Baracca A., Giorgio V. The ATP Synthase Deficiency in Human Diseases. *Life (Basel)*. 2021; 11(4): 325.
<https://doi.org/10.3390/life11040325>
18. Long Q., Yang K., Yang Q. Regulation of mitochondrial ATP synthase in cardiac pathophysiology. *Am J Cardiovasc Dis*. 2015; 5(1): 19-32. PMID: 26064790
19. Tran L., Langlais P.R., Hoffman N., Roust L., Katsanos C.S. Mitochondrial ATP synthase β -subunit production rate and ATP synthase specific activity are reduced in skeletal muscle of humans with obesity. *Exp Physiol*. 2019; 104(1): 126-35. <https://doi.org/10.1113/ep087278>
20. Dautant A., Meier T., Hahn A., Tribouillard-Tanvier D., di Rago J.-P., Kucharczyk R. ATP synthase diseases of mitochondrial genetic origin. *Front Physiol*. 2018; 9: 329. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00329>
21. Symersky J., Osowski D., Walters D.E., Mueller D.M. Oligomycin frames a common drug-binding site in the ATP synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(35): 13961-5.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1207912109>
22. Ratajczak K., Lukasiak A., Grel H., Dworakowska B., Jakiela S., Stobiecka M. Monitoring of dynamic ATP level changes by oligomycin-modulated ATP synthase inhibition in SW480 cancer cells using fluorescent "On-Off" switching DNA aptamer. *Anal Bioanal Chem*. 2019; 411(26): 6899-911.
<https://doi.org/10.1007/s00216-019-02061-0>
23. Mackie R., Al-Bakkar N., Kfoury M., Roufayel R., Sabatier J.-M., Fajloun Z. Inhibitors of ATP synthase as new antibacterial candidates. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(4): 650.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12040650>
24. Surin A.M., Khiroug S., Gorbacheva L.R., Khodorov B.I., Pinelis V.G., Khiroug L. Comparative analysis of cytosolic and mitochondrial ATP synthesis in embryonic and postnatal hippocampal neuronal cultures. *Front Mol Neurosci*. 2013; 5: 102. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00102>
25. Wang Z., Bian W., Yan Y., Zhang D.-M. Functional regulation of K_{ATP} channels and mutant insight into clinical therapeutic strategies in cardiovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 868401.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868401>
26. Morrissey A., Rosner E., Lanning J., Parachuru L., Chowdhury P.D., Han S., et al. Immunolocalization of KATP channel subunits in mouse and rat cardiac myocytes and the coronary vasculature. *BMC Physiol*. 2005; 5:1. <https://doi.org/10.1186/1472-6793-5-1>
27. Li C., Cui W., Wang H. Sensitivity of K_{ATP} channels to cellular metabolic disorders and the underlying structural basis. *Acta Pharmacol Sin*. 2016; 37(1): 134-42. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.134>
28. Yoon G., Kim H.-J., Yoon Y.-S., Cho H., Lim I.K., Lee J.-H. Iron chelation-induced senescence-like growth arrest in hepatocyte cell lines: association of transforming growth factor beta1 (TGF-beta1)-mediated p27Kip1 expression. *Biochem J*. 2002; 366(Pt 2): 613-21.
<https://doi.org/10.1042/bj20011445>
29. Yoon Y.-S., Lee J.-H., Hwang S.-C., Choi K.S., Yoon G. TGF beta1 induces prolonged mitochondrial ROS generation through decreased complex IV activity with senescent arrest in Mv1Lu cells. *Oncogene*. 2005; 24(11): 1895-903. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208262>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

30. Lesnefsky E.J., Chen Q., Hoppel C.L. Mitochondrial Metabolism in Aging Heart. *Circ Res.* 2016; 118(10): 1593-611. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.307505>
31. Guerrieri F., Capozza G., Fratello A., Zanolini F., Papa S. Functional and molecular changes in FoF1 ATP-synthase of cardiac muscle during aging. *Cardioscience.* 1993; 4(2): 93-8. PMID: 8347797
32. Hoppel C.L., Lesnefsky E.J., Chen Q., Tandler B. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular aging. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 982: 451-64. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_24
33. Bellanti F., Romano A.D., Giudetti A.M., Rollo T., Blonda M., Tamborra R., et al. Many faces of mitochondrial uncoupling during age: damage or defense? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68(8): 892-902. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls332>
34. Bou-Teen D., Fernandez-Sanz C., Miro-Casas E., Nichtova Z., Bonzon-Kulichenko E., Casós K., et al. Defective dimerization of FoF1-ATP synthase secondary to glycation favors mitochondrial energy deficiency in cardiomyocytes during aging. *Aging Cell.* 2022; 21(3): e13564. <https://doi.org/10.1111/acel.13564>
35. Nath S.A. A novel conceptual model for the dual role of FOF1-ATP synthase in cell life and cell death. *BioMol Concepts.* 2020; 11(1): 143-52. <https://doi.org/10.1515/bmc-2020-0014>
36. Fernandez-Sanz C., Ruiz-Meana M., Castellano J., Miro-Casas E., Nuñez E., Inserre J., et al. Altered FoF1 ATP synthase and susceptibility to mitochondrial permeability transition pore during ischaemia and reperfusion in aging cardiomyocytes. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 113(3): 441-51. <https://doi.org/10.1160/th14-10-0901>
37. Davies K.M., Strauss M., Daum B., Kief J.H., Osiewacz H.D., Rycovska A., et al. Macromolecular organization of ATP synthase and complex I in whole mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(34): 14121-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103621108>
38. Kühlbrandt W. Structure and mechanisms of F-Type ATP synthases. *Annu Rev Biochem.* 2019; 88: 515-49. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-110903>
39. Spikes T.E., Montgomery M.G., Walker J.E. Structure of the dimeric ATP synthase from bovine mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(38): 23519-26. <https://doi.org/10.1073/pnas.2013998117>
40. Martinez-Cruz O., Garcia-Carreño F., Robles-Romo A., Varela-Romero A., Muhlia-Almazan A. Catalytic subunits atp α and atp β from the Pacific white shrimp *Litopenaeus vannamei* F(O)F(1) ATP-synthase complex: cDNA sequences, phylogenies, and mRNA quantification during hypoxia. *J Bioenerg Biomembr.* 2011; 43(2): 119-33. <https://doi.org/10.1007/s10863-011-9340-0>
41. Martinez-Cruz O., Arvizu-Flores A., Sotelo-Mundo R.R., Muhlia-Almazan A. The nuclear encoded subunits gamma, delta and epsilon from the shrimp mitochondrial F1-ATP synthase, and their transcriptional response during hypoxia. *J Bioenerg Biomembr.* 2015; 47(3): 223-34. <https://doi.org/10.1007/s10863-015-9605-0>
42. Kim H.K., Kang S.W., Jeong S.H., Kim N., Ko J.H., Bang H., et al. Identification of potential target genes of cardioprotection against ischemia-reperfusion injury by express sequence tags analysis in rat hearts. *J Cardiol.* 2012; 60(2): 98-110. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.02.004>
43. Xu M., Zhang H., Chang Y., Hua X., Chen X., Sheng Y., et al. Overexpression of ATP5F1A in cardiomyocytes promotes cardiac reverse remodeling. *Circ Heart Fail.* 2024; 17(7): e011504. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.123.011504>
44. Pfister S.L., Pratt P.E., Kurian J., Campbell W.B. Glibenclamide inhibits thromboxane-mediated vasoconstriction by thromboxane receptor blockade. *Vascul Pharmacol.* 2004; 40(6): 285-92. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2004.02.001>
45. Takahashi T., Shibasaki T., Takahashi H., Sugawara K., Ono A., Inoue N., et al. Antidiabetic sulfonylureas and cAMP cooperatively activate Epac2A. *Sci Signal.* 2013; 6(298): ra94. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004581>
46. García-Pedraza J.A., García M., Martín M.L., Rodríguez-Barbero A., Morán A. 5-HT₂ receptor blockade exhibits 5-HT vasodilator effects via nitric oxide, prostacyclin and ATP-sensitive potassium channels in rat renal vasculature. *Vascul Pharmacol.* 2016; 79: 51-9. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.11.039>
47. Zubov A., Muruzheva Z., Tikhomirova M., Karpenko M. Glibenclamide as a neuroprotective antidementia drug. *Arch Physiol Biochem.* 2022; 128(6): 1693-96. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1789170>
48. Zhang C.L., Katoh M., Shibasaki T., Minami K., Sunaga Y., Takahashi H., et al. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science.* 2009; 325(5940): 607-10. <https://doi.org/10.1126/science.1172256>
49. Takahashi H., Shibasaki T., Park J-H., Hidaka S., Takahashi T., Ono A., et al. Role of Epac2A/Rap1 signaling in interplay between incretin and sulfonylurea in insulin secretion. *Diabetes.* 2015; 64(4): 1262-72. <https://doi.org/10.2337/db14-0576>
50. Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F., Semenova N.P., Kryzhanovskiy S.A. Sex differences in age-related changes in the expression of ryanodine RYR2 and inositol-1,4,5-trisphosphate IP3R1,2,3 receptors and their modulators CAM and EPAC in the aorta and myocardium of rats. *Biologicheskiye membrany.* 2020; 37(6): 453-65. <https://doi.org/10.31857/S0233475520050084>
51. Kozhevnikova L.M., Avdonin P.V. The 5HT_{1A} serotonin receptor agonist 8-OH-DPAT increases the contractility of the rat aorta and mesenteric artery in the presence of endothelin-1 or vasopressin, but causes relaxation of vessels precontracted by norepinephrine. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya.* 2010; (1): 44-53.
52. Sukhanova I.F., Kozhevnikova L.M., Mironova G.Yu., Avdonin P.V. The EPAC protein inhibitor ESI-09 eliminates the tonic phase of rat aortic contraction induced by endogenous vasoconstrictors. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya.* 2017; (2): 149-56. <https://doi.org/10.7868/S0002332917020217>

Сведения об авторах:

Суханова Ирина Федоровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ НИИОПП;

Кожевникова Любовь Михайловна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ НИИОПП, e-mail: lubovmih@yandex.ru

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

© Коллектив авторов, 2025

УДК 57.024

Мавренкова П.В., Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю.

Стресс раннего возраста вызывает зависимые от пола нарушения регуляции сердечно-сосудистой деятельности у взрослых крыс

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Стресс раннего возраста (СРВ) – неблагоприятные и травмирующие события в детстве – связан с повышенным риском развития психических и соматических нарушений в дальнейшей жизни. **Целью работы** было изучение влияния стресса сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ) в раннем онтогенезе на автономную регуляцию сердечного ритма у молодых взрослых крыс обоего пола в условиях физического (удар электрического тока по лапам, FS) и психосоциального эмоционального стресса (наблюдение за крысой, получающей FS, «стресс свидетеля», EmS).

Методика. У ненаркотизированных крыс (подвергнутых МСИ, 32 самца и 28 самок, или выращенных с матерью, 23 самца и 24 самки) регистрировали электрокардиограмму неинвазивным способом с помощью специальной манжетки с закрепленными на ней электродами. Временные и спектральные параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР) количественно определяли для каждой 5-минутной записи.

Результаты. В контрольной группе самки показали повышенную базальную ВСР и мощность HF-диапазона по сравнению с самцами. У самок (но не у самцов) после повторного (в течение 5 дней) FS, наблюдали повышение ЧСС и снижение ВСР; EmS вызвал снижение ЧСС. У крыс обоих полов после МСИ развивался гиперактивный фенотип, агрессивность, и снижалась социальная общительность. Нарушения поведения сопровождались повышением базальной ЧСС и снижением ВСР. В группе МСИ в ответ на повторный FS ЧСС увеличилась только у самок, тогда как EmS вызвал повышение ЧСС у крыс обоих полов. При этом после EmS ВСР увеличилась у самок, а у самцов снизилась.

Заключение. СРВ вызывал зависимые от пола нарушения функционирования вегетативной нервной системы у взрослых крыс. Вегетативная дисрегуляция может быть одним из механизмов развития стресс-уязвимости и стресс-индуцированных заболеваний во взрослой жизни.

Ключевые слова: крысы; стресс раннего возраста; вариабельность сердечного ритма; электрошок; психосоциальный стресс свидетеля

Для цитирования: Мавренкова П.В., Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю. Стресс раннего возраста вызывает зависимые от пола нарушения регуляции сердечно-сосудистой деятельности у взрослых крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(2): 22–37.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Мавренкова П.В., Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю.; сбор материала – Мавренкова П.В., Хлебникова Н.Н.; техническая подготовка материала – Мавренкова П.В.; подготовка иллюстративного материала к публикации – Мавренкова П.В.; написание текста – Мавренкова П.В.; редактирование – Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Карганов Михаил Юрьевич, e-mail: mkarganov@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания «Оценка физиологического баланса организма при воздействии экстремальных факторов среды» (FGFU-2025-0003) ФГБНУ «НИИОПП».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.03.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Karganov M.Yu.

Early life stress causes sex-dependent disorders of cardiovascular regulation in adult rats

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation

Background. Early life stress (ELS) is caused by adverse and traumatic events in childhood and is associated with an increased risk of developing mental and physical disorders later in life. The **aim** of the study was to investigate the effect of maternal separation and isolation from littermates (MSI) in early ontogenesis on the heart rate autonomic regulation

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

in young adult rats of both sexes under physical (footshock, FS) and psychosocial emotional stress (EmS) (observation of a rat receiving FS, "witness stress").

Methods. Electrocardiograms were recorded noninvasively in non-anesthetized rats (subjected to MSI, 32 males and 28 females, or raised with mother, 23 males and 24 females) using a special cuff with attached electrodes. The heart rate (HR) and time-domain and spectral parameters of the heart rate variability (HRV) were quantified for each 5-min recording.

Results. In the control group, females showed increased basal HRV and HF-range power compared to males. In females (but not in males), after repeated (for 5 days) FS, an increase in HR and a decrease in HRV were observed; EmS caused a decrease in HR. Rats of both sexes after MSI developed a hyperactive phenotype, aggression, and decreased social interaction. Behavioral disorders were accompanied by an increase in basal HR and a decrease in HRV. In the MSI group, in response to repeated FS, HR increased only in females, while EmS caused an increase in HR in rats of both sexes. Moreover, after EmS, HRV increased in females but decreased in males.

Conclusion. ELS caused sex-dependent dysfunctions of the autonomic nervous system in adult rats. Autonomic dysregulation may be one of the mechanisms for stress vulnerability and stress-induced pathologies in adulthood.

Keywords: rats; early life stress; heart rate variability; footshock; psychosocial witness stress

For citation: Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Karganov M.Yu. Early life stress causes sex-dependent disorders of cardiovascular regulation in adult rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological physiology and experimental therapy, Russian Journal)* 2025; 69(2): 22–37. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

Author's contribution: concept and design of the study – Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Karganov M.Yu.; collection of material – Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N.; technical preparation of the material – Mavrenkova P.V.; preparation of illustrative material for publication – Mavrenkova P.V.; writing the text – Mavrenkova P.V.; editing the text – Khlebnikova N.N., Karganov M.Yu. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Mikhail Yu. Karganov*, e-mail: mkarganov@mail.ru

Information about the authors:

Mavrenkova P.V., <https://orcid.org/0000-0001-6987-0096>

Khlebnikova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-0245-305X>

Karganov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5862-8090>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out as part of a state assignment on the topic: "Assessment of the physiological balance of the body under the influence of extreme environmental factors" (FGFU-2025-0003).

Received: 04.03.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Негативные стрессовые переживания, вызванные травмирующими событиями в детстве (стресс раннего возраста, СРВ), связывают с повышенным риском неблагоприятных последствий для соматического и психического здоровья на протяжении всей жизни [1]. Наиболее часто встречающиеся варианты СРВ – эмоциональное пренебрежение и эмоциональное насилие – положительно коррелируют с тяжестью симптомов пограничного расстройства личности (ПРЛ) [2]. Однако нейробиологические механизмы этих корреляционных связей не выяснены. Исследователи предполагают существование нескольких биологических путей, связывающих СРВ с его последствиями у взрослых, включая дисфункцию эндокринной, иммунной и вегетативной нервной системы (ВНС). Маркером функционального состояния ВНС считают вариабельность сердечного ритма (ВСР) – колебания длительности интервалов между последовательными сокращениями миокарда [3]. Анализ ВСР позволяет полу-

чить информацию о модуляции активности двух отделов ВНС. Изменения вегетативного баланса, характеризующиеся сниженной активностью блуждающего нерва, относительным доминированием симпатической ВНС и, как следствие, сниженной ВСР, могут определять эндотип лиц с высоким риском уязвимости к стрессу и развитию психических заболеваний [4]. В частности, пациенты с ПРЛ могут отличаться от здоровых людей по функционированию системы реагирования на стресс, а наиболее травмирующей ситуацией для них является психоэмоциональный стресс при социальном взаимодействии [5]. Имеются данные о том, что у здоровых людей ВСР в покое и в условиях стресса, в том числе, психосоциального, специфична для пола [6, 7]. У пациентов с психическими расстройствами также выявлены гендерные отличия ВСР [8], физиологические основы которых требуют дальнейшего изучения.

Моделирование СРВ на грызунах позволяет проводить более глубокие нейробиологические исследования для установления причинно-следственных связей меж-

ду аверсивными событиями ранней жизни и их предполагаемыми эффектами [9]. Популярной моделью СРВ у крыс служит повторная ежедневная сепарация детенышей от матери (МС) на несколько часов [10]. В ряде исследований получены доказательства влияния этой процедуры на показатели реактивности сердечно-сосудистой системы – частоту сердечных сокращений (ЧСС) и ВСР – у взрослых крыс в условиях острого или хронического иммобилизационного стресса [11, 12]. При этом собственно МС и особенности поведения животных (в частности, высокая агрессивность, которую часто связывают с СРВ), являются независимыми факторами, влияющими на ВНС и, соответственно, на функционирование сердечно-сосудистой системы у взрослых крыс [13]. Другие исследователи свидетельствуют об отсутствии влияния стресса МС на реактивность ВНС во взрослом возрасте [14]. Следует отметить, что в указанных модельных экспериментах использовали только самцов крыс. В доступных базах данных нам не удалось найти данные о влиянии МС на ВСР у самок крыс.

Цель работы заключалась в изучении влияния стресса сепарации детенышей от матери и изоляции от однопометников в раннем онтогенезе на автономную регуляцию сердечного ритма у молодых взрослых крыс обоего пола в условиях физического и психосоциального стресса.

Методика

Животные

Исследование выполнено на крысах Вистар обоего пола ($n=149$, 76 самцов, 73 самки), рожденных и выращенных в виварии ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» (регистрационный номер в системе «Меркурий» RU1487336). Беременных и лактирующих самок, а в дальнейшем их потомков, составивших контрольные и опытные группы, содержали в условиях контролируемой комнатной температуры и влажности (20–22°C, 40–50%), при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище (сбалансированный гранулированный корм для грызунов, ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия). Все эксперименты проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 и «Руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными», ГОСТ 33215-2014, 33216-2014. Дизайн исследования был одобрен Этическим Комитетом при ФГБНУ НИИОПП (протокол № 2-22 от 12.05.2022).

Дизайн исследования

Новорожденных крысят обоего пола из разных пометов распределяли между кормящими самками, остав-

ляя 6–8 детенышей у каждой самки. Сформированные пометы случайным образом делили на две группы. Крысят одной группы подвергали процедуре ежедневной сепарации от матери и изоляции от однопометников в течение 6–8 ч в период ПНД 2 – ПНД 18 (группа МСИ). В другой группе детенышей ежедневно брали в руки и немедленно возвращали самке (группа Контроль, К). Размер выборки определяли на основе статей, опубликованных другими авторами с похожим протоколом исследования. Молодых крыс отсаживали от самок в ПНД 24. В ПНД 56 начинали тестирование животных. Мы провели две серии экспериментов, в которых первая часть исследования осуществлялась по единой схеме (рис. 1). В ПНД 56–66 тестировали поведение животных с использованием общепринятых методик. В обеих сериях после оценки нарушений поведения в ПНД 67–71 у животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и анализировали ВСР у крыс опытных и контрольных групп. Далее в серии 1 животных в течение 5 дней в ПНД 68–74 подвергали дополнительному физическому стрессу (удар тока по лапам, Foot Shock, FS) или психосоциальному эмоциональному стрессу («стресс свидетеля», Emotional Stress, EmS), после чего у животных повторно регистрировали ЭКГ. В ПНД 80–81 крыс декапитировали с помощью гильотины и забирали образцы биологических жидкостей и тканей для дальнейшего исследования. В серии 2 после регистрации фоновой ЭКГ (ПНД 67–71) крыс не беспокоили в течение 4 мес. В ПНД 175–182 у крыс повторно проводили батарею поведенческих тестов, в ПНД 185–205 подвергали часть животных воздействию дополнительного стресса (FS или EmS,) и регистрировали ЭКГ до и после стрессирования. В ПНД 300–307 вновь тестировали поведение, а затем декапитировали (результаты этой части исследования будут приведены в другой статье). Число животных в каждой подгруппе на каждом этапе приведены при изложении результатов исследования.

Моделирование стресса раннего возраста

После спаривания беременных самок содержали в индивидуальных пластиковых клетках (36 × 20 × 14 см) до родов (постнатальный день 0, ПНД 0). В ПНД 1 крысят отделяли от матерей, взвешивали, определяли их пол, а затем перераспределяли между кормящими самками таким образом, чтобы с каждой самкой оставалось по 6–8 детенышей мужского и женского пола из разных пометов, родившихся в один и тот же день. Эти смешанные пометы случайным образом распределяли по двум группам – МСИ и К. В группе МСИ детенышей ежедневно в период ПНД 2–18 отсаживали от матери и однопометников в небольшие пластиковые боксы (6 × 6 × 5 см) со свежей подстилкой и на 6–8 ч переносили в отдельную комнату

ли запись ЭКГ, которую регистрировали непрерывно в течение 5 мин. После редактирования ЭКГ под визуальным контролем с целью удаления двигательных артефактов и точной маркировки RR-интервалов для каждой записи в автоматическом режиме (программа «Нейрософт») строили ритмограмму и оценивали временные и спектральные характеристики ВСР.

Во временной области определяли среднюю длительность R-R интервалов (RRNN) и обратную этому показателю величину – частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин); стандартное отклонение нормальных RR-интервалов (standard deviation of the NN interval, SDNN, мс), отражающее как вагусное, так и симпатическое влияние ВНС; коэффициент вариации сердечного ритма – (CV = SDNN/RRNN×100%), по физиологическому смыслу близкий к SDNN, но позволяющий учитывать влияние ЧСС при анализе кардиоритмограммы; квадратный корень из среднего значения квадратов последовательных различий между соседними RR-интервалами (the square root of the mean squared differences of successive NN interval, RMSSD, мс), отражающий вагусную регуляцию ЧСС: чем выше RMSSD, тем активнее звено парасимпатической регуляции [17]. В настоящей работе мы приводим только значения ЧСС и CV, поскольку направленность изменения временных показателей ВСР совпадала с таковой соответствующих спектральных характеристик.

Для спектрального (частотного) анализа ВСР получали спектр мощности ритмограммы с помощью быстрого преобразования Фурье и оценивали общую мощность спектра (total power, TP; мс²), а также абсолютную (мс²) и относительную (%) мощность стандартных частотных диапазонов. С учетом физиологических особенностей крыс выделяют следующие параметры спектрального анализа ВСР при 5-минутной записи ЭКГ: очень низкая частота (very low frequency, VLF – 0.06–0.19 Гц – отражает влияние центральных отделов нервной системы), низкая частота (low frequency, LF – 0.20–0.79 Гц – отражает воздействие как симпатической, так и парасимпатической ВНС), и высокая частота (high frequency, HF – 0.8–3.5 Гц – отражает вагусную регуляцию ЧСС) [17, 18]. Учитывали также нормализованные показатели мощности LF_n и HF_n (LF или HF / (TP – VLF), н.е.) и индекс вегетативного баланса (LF/HF).

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили по алгоритму статистического пакета программ «STATISTICA 8» (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, США). В случае соответствия распределения данных нормальному закону (критерий Колмогорова–Смирнова) для сравнения средних значений нескольких независимых выборок при-

меняли Factorial ANOVA или Repeated measures ANOVA с апостериорным сравнением средних значений вариант дисперсионного комплекса по критерию Ньюмана–Кейлса, а данные представляли в виде $M \pm s.e.m.$ Оценивали влияние факторов: «Группа» (градации «К» и «МСИ»), «Пол» (градации «самцы» и «самки»). Для первого этапа экспериментов дополнительно оценивали влияние фактора «Серия» (градации «С1» и «С2»), для второго этапа – влияние факторов «Стресс» (градации «FS» и «EmS») и «Этап» (градации «До стресса» и «После стресса»). Если гипотезу о нормальном характере распределения данных отвергали, то для сравнения выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни с FDR-поправкой на множественность сравнений. Для сравнения зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Результаты, полученные с помощью непараметрических методов анализа, представляли в виде медианы с первым и третьим квартилями – Me (Q1; Q3). Принятый уровень значимости составлял 5%.

Результаты

В возрасте 2 мес (ПНД 56) не было выявлено влияния фактора «Серия» на оцениваемые показатели ВСР у крыс, что позволило объединить данные, полученные на этом сроке наблюдения в двух сериях, и сформировать 4 экспериментальные группы: самцы-К ($n=23$), самцы-МСИ ($n=32$); самки-К ($n=24$); самки-МСИ ($n=28$).

На этом сроке тестирования поведения крысы-МСИ демонстрировали гиперактивный фенотип: повышенную по сравнению с К локомоторную и исследовательскую активность, сниженный уровень тревожности и неагрессивных социальных контактов, повышенный уровень агрессивности (табл. 1). Вес животных-МСИ был несколько меньше, чем в К (см. табл. 1). Подробный анализ поведения животных приведен в работе [16].

Помещение крыс в рестрейнер на время регистрации ЭКГ мы рассматривали как легкий физический стресс (кратковременное ограничение двигательной активности). В этих условиях влияние фактора «Группа» на ЧСС не достигало уровня статистической значимости [$F(1, 103)=2,23, p=0,13$]. Отметим, однако, что и у самцов и у самок в группах МСИ ЧСС была несколько выше, чем в К (рис. 2, а/а). На CV оказывал влияние как фактор «Пол» [$F(1, 103)=5,43, p=0,02$], так и фактор «Группа» [$F(1, 103)=6,40, p=0,01$]. У самок-К значения показателя были выше, чем у самцов-К, в группе МСИ величина CV статистически значимо не различалась у самцов и самок (рис. 2, б/б). Межгрупповое сравнение показало, что у самок-МСИ CV был снижен по сравнению с К.

Анализ спектральных характеристик ВСР выявил влияние фактора «Группа» на расчетные показатели спек-

Таблица 1/ Table 1

Характеристики поведения самцов и самок крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ), в возрасте 2 мес

Characteristics of behavior of two month old male and female rats raised with their mother (C) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI)

	Вес (г) Weight (g)	ЛА (см) LA (sm)	ИА (стойки) EA (rearings)	Предпочтение ОР (%) Preference of OA (%)	Агрессивность (с) Aggressiveness (s)	Социальность (с) Sociality (s)
Результаты многофакторного дисперсионного анализа Results of Factorial ANOVA						
Группа/Group $F(1,103), p$	6,34, $p=0,011$	5,86, $p=0,017$	2,98, $p=0,085$	7,70, $p=0,006$	5,08, $p=0,03$	6,36, $p=0,015$
Пол \ Sex: $F(1, 103), p$	0,94, $p=0,334$	42,51, $p<0,0001$	32,34, $p<0,0001$	0,68, $p=0,41$	13,46, $p=0,0006$	0,82, $p=0,37$
Значения показателей поведенческих тестов ($M \pm s.e.m.$) Values of behavioural test results ($M \pm s.e.m.$)						
Самцы-К Males-C	175,48 $\pm$ 7,09	1546,74 $\pm$ 132,74	19,30 $\pm$ 1,99	9,45 $\pm$ 1,54	46,83 $\pm$ 17,76	219,94 $\pm$ 19,40
Самцы-МСИ Males-MSI	165,38 $\pm$ 6,71	2066,22 $\pm$ 141,02	25,59 $\pm$ 2,36	18,31 $\pm$ 3,07	122,75 $\pm$ 18,20	189,63 $\pm$ 17,40
Самки-К Females-C	174,92 $\pm$ 3,93	2640,04 $\pm$ 131,41	35,71 $\pm$ 2,83	13,14 $\pm$ 2,15	27,83 $\pm$ 7,02	249,67 $\pm$ 16,96
Самки-МСИ Females-MSI	153,96 $\pm$ 5,67	2798,57 $\pm$ 140,47	36,93 $\pm$ 2,18	19,00 $\pm$ 2,81	69,50 $\pm$ 15,40	191,71 $\pm$ 15,46

Примечание. ЛА и ИА – локомоторная и исследовательская (вертикальная) активность за 10 мин в тесте автоматизированного открытого поля; Предпочтение ОР – время пребывания в открытых руках приподнятого крестообразного лабиринта / общее время нахождения в открытых и закрытых руках*100% – отражает уровень тревожности животных; Агрессивность и Социальность – суммарное время агрессивных и неагрессивных социальных взаимодействий за 15 мин наблюдения; F, p – результаты многофакторного дисперсионного анализа, отражающие влияние факторов «Группа» и «Пол» на показатели поведения. Жирным шрифтом выделены статистически значимые влияния факторов.

Notes. LA and EA – locomotor and exploratory (vertical) activity for 10 min in the automated open field test; Preference OA – time spent in the open arms of the elevated plus maze / total time spent in the open and closed arms*100% – reflects the level of animal anxiety; Aggressiveness and Sociality – total time of aggressive and non-aggressive social interactions for 15 min of observation; F, p – Factorial ANOVA statistics for factors “Group” and “Sex”. The significant statistics are shown in bold.

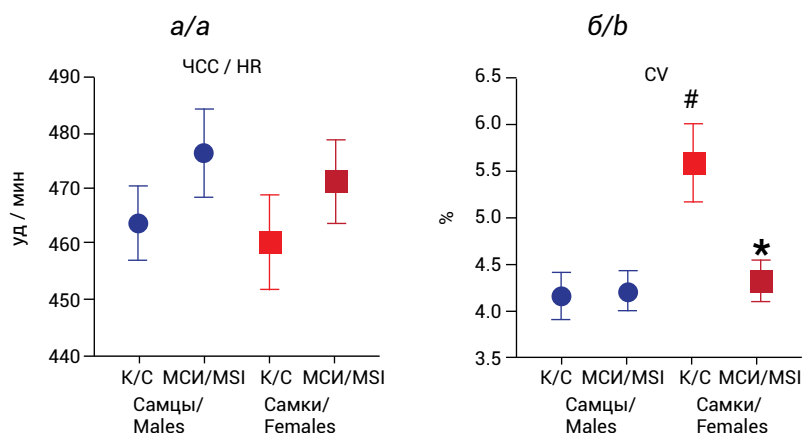


Рис. 2. Частота сердечных сокращений (ЧСС, а) и коэффициент вариации сердечного ритма (CV, б) у самцов (синие кружки) и самок (красные квадратики) крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ) при регистрации ЭКГ в возрасте 2 мес. На время записи ЭКГ крыс помещали в пластиковый рестрейнер. * $p<0,01$ по сравнению с К; # $p<0,01$ по сравнению с соответствующей подгруппой самцов (критерий Ньюмана–Кеулса).

Fig. 2. Heart rate (HR, a) and coefficient of heart rate variability (CV, b) in male (blue circles) and female (red squares) rats raised with their mothers (C) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI) during ECG recording at the age of 2 months. During the ECG recording, the rats were placed in a plastic restrainer. * $p<0.01$ compared with C; # $p<0.01$ compared with the corresponding subgroup of males (Newman–Keuls test).

тральных диапазонов LFn, HFn, LF / HF, VLF% и HF% (табл. 2). Фактор «Пол» влиял на общую мощность спектра и абсолютные значения спектральной мощности стандартных диапазонов. Взаимодействие факторов показано для TP, HF, LFn, HFn, LF / HF, LF%, HF% (табл. 2).

Апостериорный анализ спектральных характеристик ВСР показал, что в группе К значения показателей TP (рис. 3, а/а) и HF (рис. 3, з/д) у самок были выше, чем у самцов; у самок-МСИ эти показатели были снижены по сравнению с соответствующим К, и не отличались от соответствующих показателей у самцов-МСИ. У самок-МСИ величина показателя LFn была больше, величина HFn – меньше, чем у самок-К (рис. 3, д/е), а величина индекса вегетативного баланса (LF / HF) превышала соответствующие значения у самок-К и самцов-МСИ (рис. 3, е/ф). Спектральная плотность мощности VLF-диапазона была выше у самцов-МСИ по сравнению с контрольными значениями показателя (рис. 3, б/б). Для спектральной мощности LF-диапазона не было выявлено ни внутригрупповых, ни межгрупповых различий (рис. 3, в/с), однако, в целом, у самок этот показатель был больше, чем у самцов.

Процентный вклад спектральной плотности мощности разных диапазонов у самцов-МСИ статистически значимо не отличался от значений показателей у самцов-К (рис. 4, а/а; б/б). У самок-МСИ существенно возрастал вклад VLF и LF диапазонов, тогда как вклад HF-диапазона снижался по сравнению с самками-К (рис. 4, в/с; з/д). Внутригрупповой анализ не выявил различий между самками и самцами соответствующих групп.

Вторую часть исследования, связанную с дополнительным физическим (FS) или эмоциональным (EmS)

стрессом, проводили на животных Серии 1. Контрольные и опытные группы самцов и самок разделили на подгруппы по типу стресса: самцы-К-FS ($n=13$), самцы-К-EmS ($n=13$), самцы-МСИ-FS ($n=12$), самцы-МСИ-EmS ($n=12$), самки-К-FS ($n=12$), самки-К-EmS ($n=12$), самки-МСИ-FS ($n=11$), самки-МСИ-EmS ($n=11$).

Дисперсионный анализ выявил влияние на ЧСС факторов «Группа» [$F(1, 87) = 43,32, p<0,0001$: у крыс-МСИ ЧСС была выше, чем в контроле] и «Этап» [$F(1, 87) = 15,24, p=0,0002$: после стрессорного воздействия ЧСС увеличивалась по сравнению с исходными значениями]. Было показано взаимодействие факторов «Группа» × «Этап» [$F(1, 87) = 10,163, p=0,002$: после стресса ЧСС в большей степени увеличивалась у крыс-МСИ, «Группа» × «Этап» × «Тип стресса» $F(1, 87) = 6,790, p=0,011$; у крыс-К FS приводил к увеличению ЧСС, а EmS – к снижению ЧСС; у крыс-МСИ оба вида стресса вызывали повышение ЧСС] и «Пол» × «Группа» × «Тип стресса» [$F(1, 87) = 4,569, p=0,035$; у самцов оба вида стресса приводили к увеличению ЧСС, у самок ЧСС возрастала только после FS] (рис. 5, а/а; б/б). Отличий по ЧСС между самцами и самками внутри каждой подгруппы не было выявлено.

На величину CV влияли факторы «Группа» [$F(1, 87) = 12,34, p=0,0007$: у крыс-МСИ показатель ниже, чем в К], «Пол» [$F(1, 87) = 5,34, p=0,023$: у самок CV выше, чем у самцов] и «Тип стресса» [$F(1, 87) = 5,92, p=0,017$: CV ниже в подгруппе EmS по сравнению с FS]. Взаимодействие было показано для факторов «Этап» × «Группа» × «Пол» [$F(1, 87) = 8,63, p=0,004$: у самок-МСИ значение CV, исходно более низкое, чем в К, снижалось после стресса; у самцов-МСИ до стресса сниженные зна-

Таблица 2/Table 2

Результаты факторного дисперсионного анализа для спектральных показателей вариабельности сердечного ритма у самцов и самок крыс, выращенных с матерью или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников

The results of Factorial ANOVA for spectral indices of heart rate variability in male and female rats raised with their mother or in conditions of maternal separation and isolation from littermates

	TP	VLF	LF	HF	LFn (HFn)	LF / HF	VLF%	LF%	HF%
Группа Group	0,11; 0,739	2,71; 0,102	0,56; 0,454	3,39; 0,068	12,18; 0,0007	10,04; 0,002	8,43; 0,004	3,34; 0,071	12,11; 0,0007
Пол Sex	7,90; 0,006	6,43; 0,013	6,94; 0,01	5,28; 0,023	1,58; 0,212	3,50; 0,064	0,10; 0,751	2,03; 0,157	0,04; 0,846
Группа × Пол Group × Sex	4,49; 0,036	0,86; 0,357	0,70; 0,406	5,98; 0,016	4,10; 0,045	4,31; 0,040	1,07; 0,302	3,75; 0,050	2,89; 0,092

Примечание. Значения $F(1, 102)$ и p – статистики влияния факторов и их взаимодействия на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма. TP – общая мощность спектра; VLF (0,06–0,19 Гц) – очень низкая частота; LF (0,20–0,79 Гц) – низкая частота; HF (0,8–3,5 Гц) – высокая частота. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Note. $F(1, 102)$ and p – statistics of the influence of factors and their interaction on the spectral indices of heart rate variability. TP – total spectrum power; VLF (0.06–0.19 Hz) – very low frequency; LF (0.20–0.79 Hz) – low frequency; HF (0.8–3.5 Hz) – high frequency. The significant statistics are shown in bold.

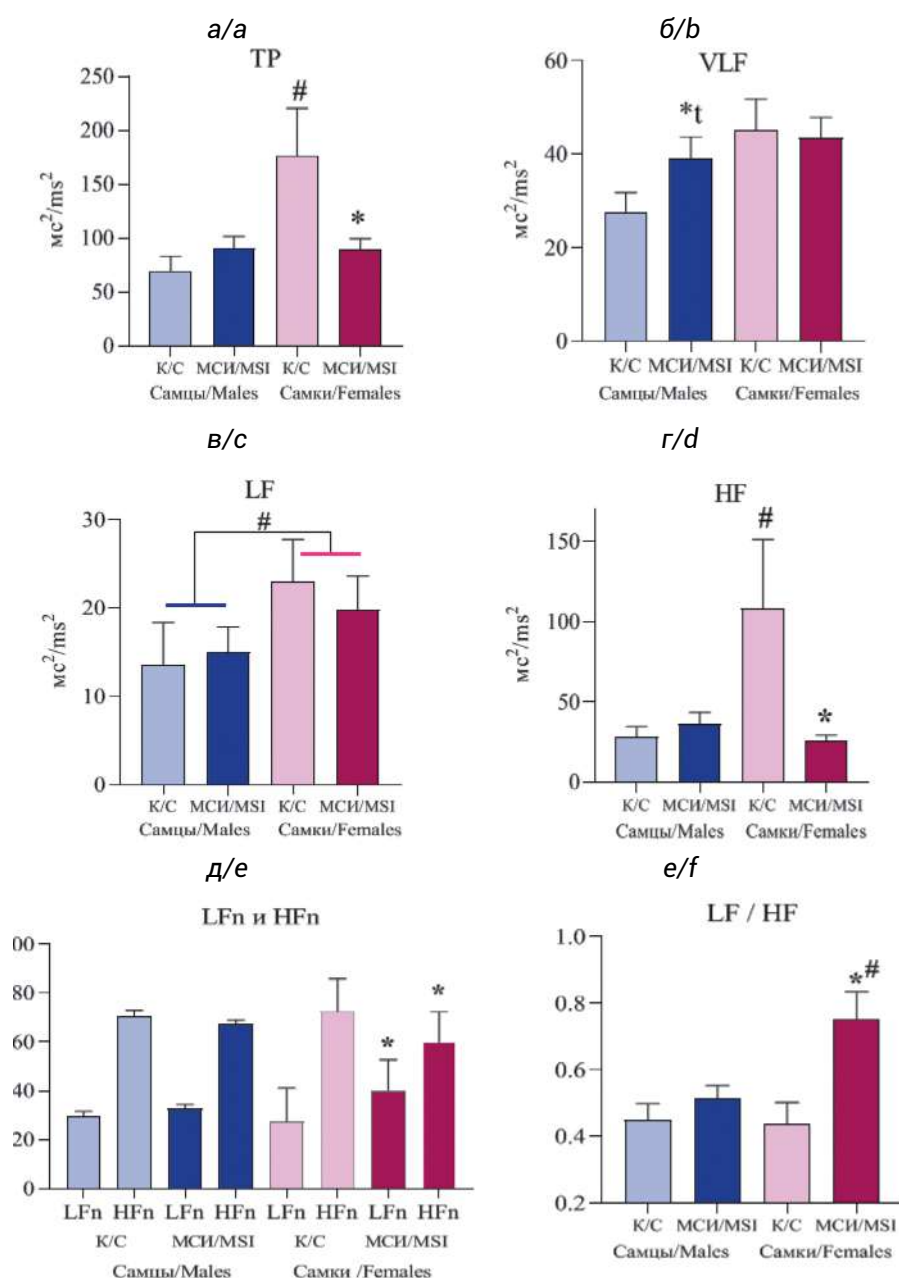


Рис. 3. Спектральные характеристики variability сердечного ритма у самцов (синие столбики) и самок (красные столбики) крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ) при регистрации ЭКГ в возрасте 2 мес. На время регистрации крыс помещали в пластиковый рестрейнер. TP (а) – общая мощность спектра; VLF (б), LF (в) и HF (г) – мощность спектра в диапазоне очень низких (0,06–0,19 Гц), низких (0,20–0,79 Гц) и высоких (0,8–3,5 Гц) частот соответственно. Б: LFn и HFn (д) – LF (или HF)/(TP – VLF); LF/HF (е) – индекс вегетативного баланса. * $p < 0,05$; * $p < 0,1$ (тенденция) по сравнению с К; # $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей подгруппой самцов.

Fig. 3. Spectral characteristics of heart rate variability in male (blue bars) and female (red bars) rats raised with their mothers (M) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSL) during ECG recording at the age of 2 months. During the recording, the rats were placed in a plastic restrainer. TP (a) – total spectral power; VLF (b), LF (c) and HF (d) – spectral power band of very low (0.06–0.19 Hz), low (0.20–0.79 Hz) and high (0.8–3.5 Hz) frequencies, respectively. B: LFn and HFn (e) – LF (or HF) / (TP – VLF); LF / HF (f) – autonomic balance index. * $p < 0.05$; * $p < 0.1$ (trend) compared to C; # $p < 0.05$ compared to the corresponding subgroup of males.

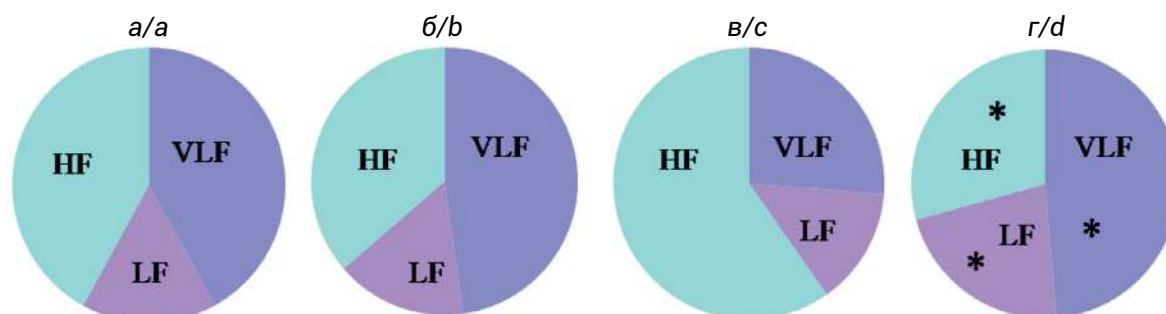


Рис. 4. Относительная мощность спектральных диапазонов у самцов (а и б) и самок (в и г) крыс, выращенных с матерью (К – а и в) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ – б и г) при регистрации ЭКГ в возрасте 2 мес. На время регистрации крыс помещали в пластиковый restrainer. VLF – очень низкие (0,06–0,19 Гц), LF – низкие (0,20–0,79 Гц) и HF высокие (0,8–3,5 Гц) частоты. * $p < 0,05$ по сравнению с К.

Fig. 4. Relative power of spectral bands in male (a and b) and female (c and d) rats raised with their mothers (C – a and c) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI – b and d) during ECG recording at the age of 2 months. During the recording, the rats were placed in a plastic restrainer. VLF – very low frequencies (0.06–0.19 Hz), LF – low frequencies (0.20–0.79 Hz) and HF – high frequencies (0.8–3.5 Hz). * $p < 0.05$ compared to C.

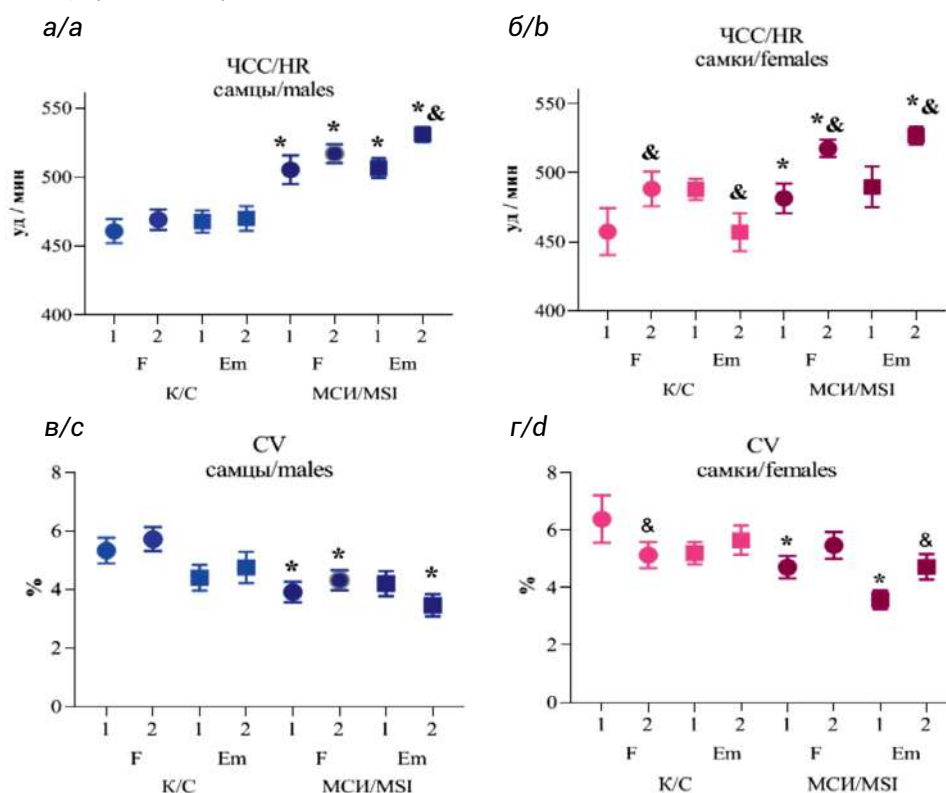


Рис. 5. Влияние физического (F) и психоэмоционального (Em) стресса на частоту сердечных сокращений (А, Б) и вариабельность сердечного ритма (В, Г) у самцов (А, В) и самок (Б, Г) крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ).

По оси абсцисс: 1 и 2 – тестирование до и после стресса; F (Foot Shock) – неизбежные удары электрическим током; Em (Emotional Stress) – «стресс свидетеля». * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой К, & $p < 0,05$ по сравнению со значениями показателя до начала стрессирования (критерий Ньюмана–Кеулса)

Fig. 5. Effect of physical (F) and psychoemotional (Em) stress on heart rate (A, B) and heart rate variability (C, D) in male (A, C) and female (B, D) rats raised with their mother (C) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI).

Along the abscissa axis: 1 and 2 – pre- and post-stress testing; F (Foot Shock) – unavoidable electric shocks; Em (Emotional Stress) – “witness stress”. * $p < 0.05$ compared to the corresponding group C, & $p < 0.05$ compared to the onset of stress (Newman–Keuls criterion)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

чения CV не достигали уровня статистической значимости, но после стресса были ниже, чем у самцов-К], «Этап» × «Пол» × «Тип стресса» [$F(1, 87) = 4,73, p=0,032$: фоновые значения показателя были снижены у крыс-МСИ по сравнению с К, после EmS CV снижался в группе МСИ], на уровне тенденции – «Этап» × «Группа» × «Тип стресса» [$F(1, 87) = 3,68, p=0,058$]. Фоновые значения CV у самцов-МСИ и самок-МСИ были снижены по сравнению с соответствующими подгруппами К (рис. 5, в/с, з/д). У самцов-МСИ-FS и -EmS показатель оставался ниже соответствующих контрольных значений. У самок-К-FS CV снижался по сравнению с исходным уровнем. У самок-МСИ CV увеличивался после стресса, причем в случае EmS увеличение было статистически значимым (рис. 5, з/д).

Анализ спектральных характеристик ВСР показал, что общая мощность спектра (TP) исходно не различалась в подгруппах FS и EmS ни в группе К, ни в группе МСИ у самцов (рис. 6, а/а) и самок (рис. 6, б/б) крыс. При этом до стрессирующего воздействия значения показателя у самцов-МСИ были ниже, чем у самцов-К; сниженный по сравнению с К уровень TP у самцов-МСИ сохранялся после стресс-воздействий. У самцов-К-EmS, как и у самцов-МСИ-EmS TP снижалась по сравнению с исходными значениями показателя. У самцов-К-EmS и самцов-МСИ-EmS уровень TP был ниже, чем значения показателя в соответствующей подгруппе FS. У самок-МСИ-EmS величина TP после стресса была ниже, чем у самок-МСИ-FS (рис. 6, б/б). В остальных подгруппах самок ни межгрупповое, ни внутригрупповое сравнение не выявило статистически значимых отличий величины TP.

Нормализованные показатели LFn (рис. 6, в/с, з/д) и HFn (рис. 6, д/е, е/ф), а также индекс LF/HF (рис. 6, ж/г, з/х) до начала стрессирования не различались у крыс обоего пола ни в внутри каждой группы (сравнения К-FS / К-EmS и МСИ-FS / МСИ-EmS), ни между группами (сравнения К-FS / МСИ-FS и К-EmS / МСИ-EmS). После FS у самцов-МСИ и самок-МСИ уровень LFn повышался, а уровень HFn снижался по сравнению с исходными значениями показателя и превышал (для LFn) или был ниже (для HFn) соответствующих показателей в К. Соответственно, LF/HF возрастал по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с К. После EmS межгрупповые отличия в уровне этих показателей не были выявлены ни у самцов, ни у самок. Внутригрупповое сравнение показало, что у самцов-МСИ после EmS уровень LFn был выше, а уровень HFn ниже, чем у самцов-МСИ после FS (соответственно, отношение LF/HF было выше после EmS, чем после FS). У самок такого отличия не наблюдали. Анализ процентного вклада частот разного диапазона в общую мощность спектра выявил снижение HF%

у самцов-МСИ-FS по сравнению с соответствующим значением в группе самцов-К-FS; у самок-МСИ увеличивался LF% как после FS, так и после EmS (рис. 6, u/i, κ/к).

Анализ вклада в общую мощность спектра разных частотных диапазонов до начала стрессирования не выявил отличий между подгруппами FS и EmS ни у самцов, ни у самок крыс МСИ и К. При этом у самцов-МСИ-FS и самцов-МСИ-EmS мощность HF-диапазона была ниже, чем в соответствующих контрольных подгруппах (табл. 3). После EmS самцы опытной и контрольной групп демонстрировали снижение мощности HF-диапазона по сравнению с исходным уровнем. У самцов-К-EmS после стресса были снижены уровни HF- и LF-диапазонов по сравнению с соответствующими значениями у самцов-К-FS. У самцов-МСИ-EmS после стресса снижалась мощность VLF- и HF-диапазонов по сравнению с исходным уровнем и с соответствующей контрольной подгруппой, а мощность VLF- и LF-диапазонов была меньше, чем в группе самцы-МСИ-FS. У самок-К-FS снижалась мощность HF-диапазона по сравнению с исходным уровнем, а у самок-МСИ-FS после стресса отмечали повышенную мощность LF-диапазона по сравнению со значением показателя у самок-К-FS. В подгруппе самки-МСИ-EmS после стресса мощность LF- и HF-диапазонов была ниже, чем у самок-МСИ-FS, а мощность HF-диапазона снижалась по сравнению с исходным значением

Обсуждение

Результаты тестирования поведения свидетельствуют о том, что использованный в нашем исследовании протокол CPB с многократной 6-часовой сепарацией детенышей от матери и изоляции от однопометников приводил к развитию однонаправленных нарушений поведения у молодых взрослых крыс обоего пола, включая повышенную двигательную активность и агрессивность животных, сниженную общительность и тревожность, меньший вес крыс-МСИ. Эти нарушения были в большей степени выражены у самцов, чем у самок. Полученные данные не противоречат результатам других исследований со сходным дизайном [19, 20] и позволяют предположить наличие у крыс-МСИ отклонений в развитии нервной системы, обуславливающих изменения стресс-реактивности взрослых животных. Адаптационный потенциал организма и устойчивость/уязвимость к аллостатической нагрузке в значительной степени определяются функционированием ВНС, которое, в свою очередь, зависит от пола (наряду с другими генетическими и средовыми факторами). Последствия CPB для базальных характеристик и реактивности автономной нервной системы во взрослом возрасте могут существенно различаться у особей мужского и женского пола [21]. Удобным биологическим маркером

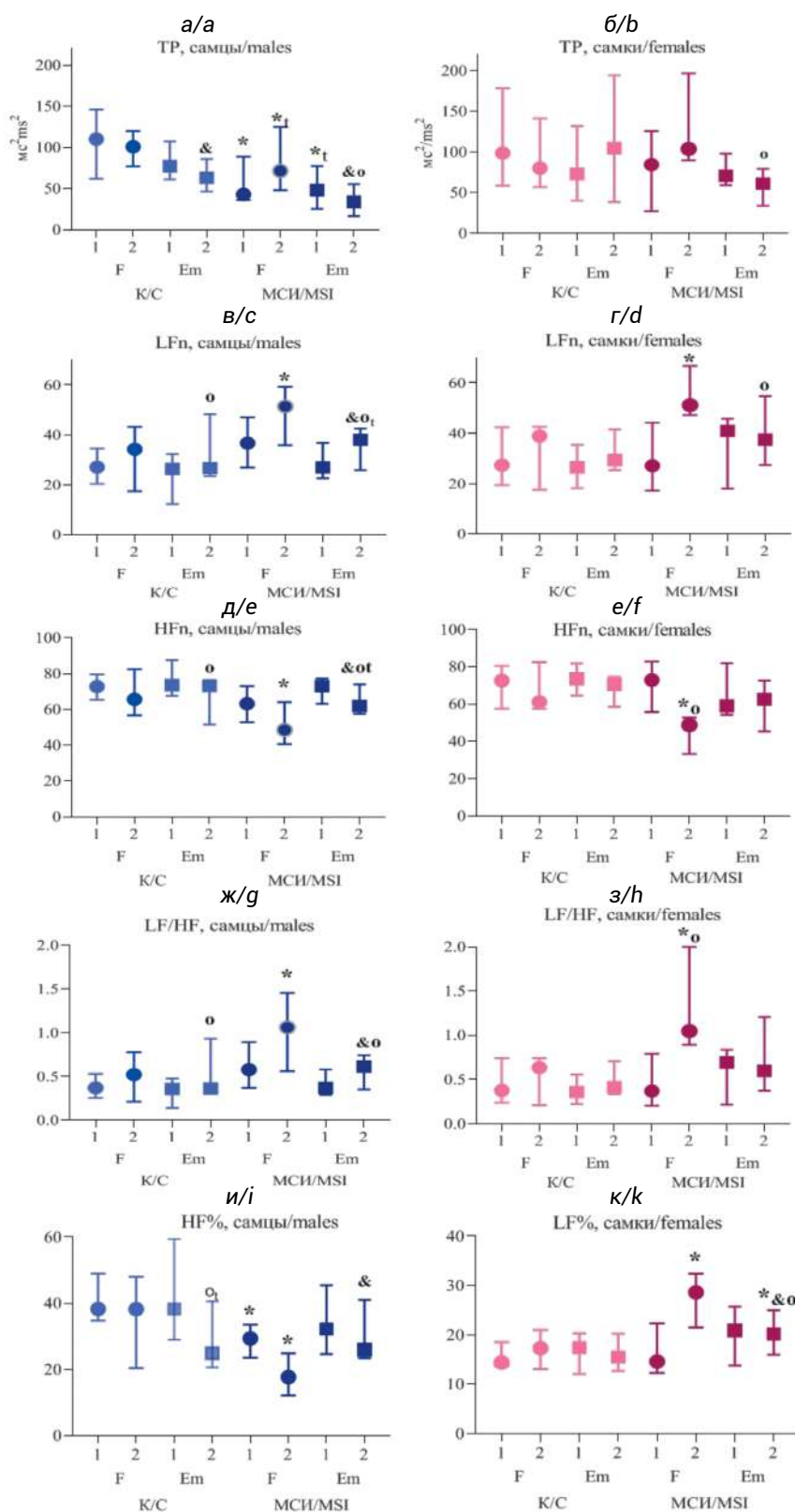


Рис. 6. Влияние физического (F) и психоэмоционального (Em) стресса на общую мощность спектра (TP), расчетные показатели мощности частотных диапазонов и индекс вегетативного баланса (LF / HF) у самцов (синие фигуры) и самок (красные фигуры) крыс, выращенных с матерью (K) или в условиях сепарации от матери и изоляции от однопометников (МСИ).

По оси абсцисс: 1 и 2 – тестирование до и после стресса; F (Foot Shock) – неизбежные удары электрическим током; Em (Emotional Stress) – «стресс свидетеля». * $p < p_{кр}$; * $p_{кр} < p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой K, & $p < p_{кр}$ по сравнению со значениями показателя до начала стрессирования; ° $p < p_{кр}$; ° $p_{кр} < p < 0,05$ по сравнению с соответствующей подгруппой FS (критерий Манна–Уитни с FDR поправкой для межгрупповых сравнений и критерий Вилкоксона для внутригрупповых сравнений).

Fig. 6. Effect of physical (F) and psychoemotional (Em) stress on the total spectrum power (TP), calculated indices of spectral bands power and the autonomic balance index (LF/HF) in male (blue figures) and female (red figures) rats raised with their mothers (C) or in conditions of maternal separation and isolation from littermates (MSI).

Along the abscissa axis: 1 and 2 – pre- and post-stress testing; F (Foot Shock) – unavoidable electric shocks; Em (Emotional Stress) – “witness stress”. * $p < p_{cr}$; * $p_{cr} < p < 0.05$ compared to the corresponding K group, & $p < p_{cr}$ compared to the values of the index before the onset of stress; ° $p < p_{cr}$; ° $p_{cr} < p < 0.05$ compared with the corresponding FS subgroup (Mann–Whitney test with FDR correction for intergroup comparisons and Wilcoxon test for intragroup comparisons).

Таблица 3/Table 3

Влияние физического (FS) или психоэмоционального стресса (EmS) на мощности спектральных диапазонов очень низких (VLF), низких (LF) и высоких (HF) частот у самцов и самок крыс, выращенных с матерью (К) или в условиях сепарации от матери и однопометников (МСИ)

Effect of physical (FS) and psychoemotional stress (EmS) on the spectral bands power of the very low frequency (VLF), low frequency (LF) and high frequency (HF) in male and female rats raised with their mother (C) or in conditions of maternal separation and littermates (MSI)

	VLF		LF		HF	
	До/Before	После/After	До/Before	После/After	До/Before	После/After
Самцы-К-FS Males-C-FS	48,1 [31,4; 61,8]	47,7 [32,2; 73,6]	15,6 [6,0; 20,0]	16,0 [9,3; 22,7]	35,9 [31,2; 69,0]	37,8 [29,8; 58,3]
Самцы-К-EmS Males-C-EmS	30,1 [21,0; 48,5]	37,6 [12,5; 50,3]	8,9 [5,9; 12,6]	5,7^{ot} [4,7; 18,6]	31,8 [21,2; 44,0]	17,7 & ^{ot} [12,6; 23,4]
Самцы-МСИ-FS Males-MSI-FS	26,7 [17,5; 50,3]	40,3 [27,3; 68,7]	7,2 [5,4; 10,2]	11,8 [7,7; 21,6]	15,3 * [8,7; 22,7]	11,8 * [8,2; 20,1]
Самцы-МСИ-EmS Males-MSI-EmS	32,2 [11,8; 41,5]	18,8* & o [9,8; 27,1]	4,9 [2,4; 14,6]	5,7 o [1,9; 9,4]	12,9* [7,5; 21,7]	8,2 * & [5,9; 12,8]
Самки-К-FS Females-C-FS	37,6 [28,4; 123,6]	30,8 [19,2; 58,0]	17,9 [8,9; 66,7]	12,0 [7,4; 28,3]	52,7 [18,6; 121,7]	42,4 & ^t [18,6; 54,3]
Самки-К-EmS Females-C-EmS	21,9 [15,8; 45,3]	37,7 [21,6; 64,5]	14,5 [5,1; 22,7]	12,9 [7,8; 27,7]	24,7 [16,1; 54,3]	26,6 [15,3; 67,9]
Самки-МСИ-FS Females-MSI-FS	31,7 [7,3; 51,1]	42,7 [34,7; 63,4]	14,6 [3,4; 23,4]	24,6 *^t [19,4; 33,6]	27,0 [16,9; 33,5]	23,7 [16,6; 37,7]
Самки-МСИ-EmS Females-MSI-EmS	24,9 [18,6; 48,7]	27,3 ^o [16,7; 44,8]	16,0 [10,2; 18,0]	10,8 o [4,8; 18,9]	29,0 [21,5; 15,0]	15,0 & o [11,7; 26,9]

Примечание. ^o $p < p_{кр.}$, ^{ot} $p_{кр} < p < 0,05$ по сравнению с соответствующей подгруппой FS; * $p < p_{кр.}$; *^t $p_{кр} < p < 0,05$ по сравнению с соответствующей подгруппой К; & $p < 0,05$ по сравнению с фоновым значением показателя.

Note. ^o $p < p_{cr.}$, ^{ot} $p_{cr} < p < 0.05$ compared with the corresponding FS subgroup; * $p < p_{cr.}$; *^t $p_{cr} < p < 0.05$ compared with the corresponding C subgroup; & $p < 0.05$ compared with the initial value of the indicator.

симпатической и парасимпатической активности ВНС являются показатели работы сердечно-сосудистой системы – оценивая основные параметры хронотропности и ВСР, можно получить представление о лежащих в основе вегетативных изменениях в зависимости от пола и поведенческого статуса.

В представленной работе мы попытались ответить на два вопроса: 1) как МСИ влияет на базальные характеристики регуляции сердечного ритма у самцов и самок крыс? 2) как, в зависимости от пола, изменятся эти показатели после многократного действия физического стресса (неизбегаемые удары электрического тока по лапам) или психосоциального эмоционального стресса (наблюдение за крысой, получающей удары тока)?

В контрольной группе не было половых различий по ЧСС, при этом ВСР была выше у самок, чем у самцов по временным (CV) и частотным (TP, HF) показателям.

В одном из немногочисленных экспериментальных исследований половых особенностей вегетативной регуляции различных функциональных состояний у животных, оцениваемых на основании показателей ЧСС / ВСР, было показано, что самки крыс линии Вистар демон-

стрировали повышенную ЧСС и сниженную активность симпатического отдела ВНС (по временным показателям ВСР) по сравнению с самцами [17]. Самки (но не самцы) с более высокой базальной ЧСС и более низким индексом активности парасимпатической ВНС демонстрировали высокий уровень тревожности в тесте ОП. Напротив, только у самцов паттерн ВСР со сниженной активностью симпатической ВНС коррелировал со сниженным уровнем тревожности. Эти результаты поддерживают гипотезу о том, что половые различия в базальном вегетативном статусе влияют на поведение животных. Другие авторы получили сходные результаты: у самок крыс дикого типа (Groningen) в условиях свободного перемещения была выявлена большая, чем у самцов, ВСР, опосредованная блуждающим нервом, и неожиданно высокая ЧСС, как во время 12-часовой светлой/неактивной, так и 12-часовой темной/активной фазы суточного цикла [22]. Эти результаты воспроизводят парадоксальный хронотропный контроль работы сердца, о котором сообщалось в метаанализах данных, полученных на людях: женщины в различных условиях, в том числе, в состоянии покоя, имеют более высокую ЧСС и более высокий уровень актив-

ности блуждающего нерва и ВСР, чем мужчины [6, 23], хотя можно было ожидать, что высокая вагусно-опосредованная ВСР будет связана со сниженной ЧСС. Авторы высказывают гипотезу о меньшей чувствительности миокарда женщин к ацетилхолину. Кардиографические исследования подкрепляются данными функциональной магнитно-резонансной томографии, которые также указывают на половые различия в вегетативной регуляции в состоянии покоя и при стрессе на уровне нейронных сетей мозга [24].

В нашем исследовании изменения показателей ЧСС / ВСР у крыс-МСИ показали, что СРВ в большей степени отразился на работе ВНС самок. Снижение ВСР и вагусной активности (мощности HF-диапазона), наряду с повышением относительной мощности VLF- и LF-диапазонов и ЧСС, отражает усиление симпатических и центральных влияний на вегетативный статус самок-МСИ и свидетельствуют о росте напряжения регуляторных систем и мобилизации функциональных резервов организма. У самок-МСИ наблюдали лишь тенденцию к увеличению ЧСС и абсолютной мощности VLF-диапазона частот, что также можно ассоциировать с некоторым повышением симпатического тонуса. Отметим, что у самок-МСИ сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатической активности ВНС (LF/HF) был значимо больше, по сравнению со значением показателя у самцов. Возможно, благодаря этим регуляторным механизмам нарушения в поведении самок-МСИ менее выражены, чем у самцов-МСИ.

К настоящему времени всего в нескольких экспериментальных исследованиях изучали связь между ранним неблагоприятным опытом и сердечно-сосудистой дисфункцией с использованием модели ежедневной МС. В некоторых работах было показано, что стресс, связанный с МС в первые две недели жизни крысят, существенно не изменяет симпато-вагальный баланс у взрослых самцов линий BHR (borderline hypertensive rats) и WKY (Wistar Kyoto) и не оказывает какого-либо четкого влияния на базовую ЧСС [12, 25]. В этих работах, однако, не проводился анализ ВСР. Другие авторы сообщают, что взрослые самцы линии Вистар, подвергавшиеся СРВ, при хронической радиотелеметрической регистрации показателей работы сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя демонстрировали более низкую ЧСС и повышенную ВСР по сравнению с контролем [13].

В условиях дефицита информации о влиянии аверсивных воздействий в раннем онтогенезе на регуляторную активность ВНС и базальные характеристики сердечно-сосудистой системы (в том числе ЧСС / ВСР), интерпретация полученных нами данных неоднозначна. На этом этапе исследования мы не подвергали крыс действию специальных дополнительных стрессоров, однако на время регистрации

ЭКГ животных помещали в пластиковый рестрейнер норного типа без предварительного приучения их к этой процедуре. Нельзя исключить вероятность того, что даже непродолжительное (около 10–15 минут) пребывание в условиях иммобилизации являлось стрессом для крыс, и следовательно, регистрируемые нами показатели, могут отличаться от базальных характеристик функциональной активности ВНС.

В нескольких исследованиях оценивали влияние МС на реактивность ВНС в условиях острого и хронического иммобилизационного стресса. Авторы показали, что у взрослых самцов погранично-гипертензивных крыс, подвергнутых МС, 30-минутная иммобилизация приводит к значительному увеличению ЧСС по сравнению с контрольными животными [12]. Усиление стресс-реактивности у взрослых животных после СРВ связывают с повышенной нейронной активацией, определяемой по увеличению числа Fos-позитивных клеток, в областях мозга, играющих важную роль в организации биоповеденческого ответа на стресс – центральном ядре миндалины, паравентрикулярном ядре гипоталамуса и ядре ложа терминальной полоски. В другом исследовании со сходной парадигмой СРВ одиночный полуторачасовой иммобилизационный стресс (крыс в специальной обвязке закрепляли на деревянной пластине, где они могли двигать конечностями и головой, но не туловищем) приводил к повышению вегетативного баланса как у опытных, так и у контрольных животных [11]. Хронический гомотипический стресс (повторение процедуры иммобилизации в течение 5 последовательных дней) у взрослых крыс-самцов к третьему дню стимуляции вызывал снижение вегетативной реакции до фоновых значений у контрольных животных. Крысы, выращенные в условиях МС, существенно медленнее восстанавливали гомеостаз. В механизмы этих нарушений вовлечена система нейропептида S в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и базолатеральном ядре миндалины. Нам не удалось найти работы, в которых бы изучалось влияние МС на функционирование ВНС у взрослых самок. Однако в нескольких исследованиях на моделях пренатального стресса было показано, что негативные воздействия в критический период внутриутробного развития сопровождаются вегетативной дисрегуляцией и нарушением адаптации к острому иммобилизационному стрессу у взрослых самок в большей степени, чем у самцов [26].

На втором этапе эксперимента перед началом стрессирования подгруппы крыс обоего пола, подвергнутые в дальнейшем разным типам стресса, не различались по оцениваемым показателям. Также, как на предыдущем этапе эксперимента, исходно ВСР была выше у самок-К по сравнению с самцами-К, а ВСР в группах МСИ была снижена по сравнению с К; ЧСС не различалась у самцов и самок, но была выше у крыс-МСИ.

Вегетативная реакция на физический повторяющийся стресс (FS) зависела от пола животных. У самцов мы не зафиксировали изменений работы сердца ни по одному показателю ни в группе К, ни в группе МСИ. У самок в обеих группах после FS была повышена ЧСС. У самок-К, кроме того, снижалась ВСР. Эти данные свидетельствуют о большей уязвимости самок к этому типу хронического стресса.

В исследованиях, где FS использовали в качестве гомотипического стресса у самцов линии Вистар [27] было показано, что неизбежный хронический FS не влиял на ЧСС, хотя приводил к небольшому повышению систолического артериального давления. В доступной литературе мы не нашли работ о действии повторяющегося FS на самок, а также о влиянии МС на вегетативную регуляцию функционирования сердечно-сосудистой системы в условиях хронического FS.

В отличие от FS, вегетативная реакция на EmS наблюдалась как у самцов, так и у самок, однако направленность эффектов зависела от пола. У самцов-К и – МСИ EmS приводил к уменьшению вагусных влияний ВНС: снижалась общая мощность спектра ВСР, абсолютная и относительная мощность HF-диапазона, определяемого активностью парасимпатического отдела ВНС. У самцов-К снижалась также мощность LF-диапазона, который связывают с тонусом как симпатической, так и парасимпатической ВНС. Общее снижение активности регуляторных центров может служить признаком истощения функциональных резервов у самцов-К. Напротив, у самцов-МСИ наблюдали: повышение ЧСС, LF, индекса вегетативного баланса, что указывает на сдвиг автономной регуляции в сторону преобладания симпатической активности ВНС. У самок хронотропный эффект EmS был разнонаправленным: в контроле ЧСС снижалась, в группе МСИ – повышалась. При этом самки-МСИ на фоне повышенной по сравнению с исходными показателями ЧСС демонстрировали снижение активности симпатического отдела ВНС (снижение мощности LF-диапазона) и увеличение ВСР.

Эмоциональный стресс считается модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых дисфункций [28]. Влияние стресса на физиологические и психологические процессы определяется характеристиками стрессового стимула. Хронический социальный стресс может приводить к развитию психических расстройств и сопутствующих сердечно-сосудистых нарушений. Хотя основным компонентом социального стресса часто являются физические взаимодействия, чисто психологические (эмоциональные) стрессоры, например, наблюдение травмирующего события, также попадают в сферу социального стресса.

Для изучения эмоционального компонента стресса без физического воздействия были разработаны модели

социального обучения страху, называемые также моделями «стресса свидетеля» [29]. Одна из принятых моделей «стресса свидетеля» у крыс – наблюдение за конспецификом, получающим неизбежные удары тока по лапам. Было показано, что у крыс-наблюдателей развивались нарушения поведения, отличные от таковых у крыс-демонстраторов: повышенная чувствительность к боли, влечение к потреблению психоактивных веществ, гиперактивность в тесте ОП и ПКЛ [30]. На этой модели были получены доказательства участия миндалины и передней поясной извилины в механизмах прямого и косвенного обучения страху [31], а также выявлены зависимые от пола особенности молекулярных путей формирования воспоминаний о страхе у крыс-демонстраторов и свидетелей [29]. В работах, выполненных в этой парадигме, не изучалось влияние эмоционального стресса на автономную регуляцию функционирования сердечно-сосудистой системы.

Такие наблюдения были выполнены на модели «стресса свидетеля» в парадигме стресса социального поражения («Резидент – интродер»). Крысы-самцы, подвергавшиеся физическому контакту, и крысы-свидетели во время стресс-воздействия демонстрировали симпатомиметические эффекты – повышение ЧСС и артериального давления [30]. Интересно, что ни нарушители, ни свидетели не показали привыкания к соответствующим условиям социального стресса при повторных воздействиях. Это отсутствие привыкания может быть центральным для социального стресса, поскольку другие предсказуемые гомотипические стрессоры, как было показано, приводят к физиологическому привыканию по показателям активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и реакциям сердечно-сосудистой системы [28]. Кроме того, хотя и демонстраторы, и свидетели показали почти идентичные острые стресс-индуцированные пресорные и тахикардические реакции, последствия физического социального поражения и психологического воздействия социального «стресса свидетеля» различались. Ежедневное наблюдение за социальным стрессом вызвало временное повышение систолического артериального давления в состоянии покоя и умеренную депрессивно-подобную ангедонию, в то время как крысы-интродеры в состоянии покоя демонстрировали только снижение ЧСС. Однако интродеры оказались более чувствительными к стрессу повторного воздействия контекста, который вызывал у них более сильную симпатическую активацию и повышенный иммунный ответ по сравнению со свидетелями. В совокупности эти результаты указывают на то, что физическое и психологическое воздействие социального стресса может приводить к различным долгосрочным сердечно-сосудистым, поведенческим и иммунным последствиям.

Выводы:

1. Базальная регуляторная активность автономной нервной системы различалась у самцов и самок крыс Вистар: самки демонстрировали большую вариабельность сердечного ритма, повышенную общую мощность спектра и мощность высокочастотного спектрального диапазона по сравнению с самцами, что свидетельствует о более высоком вагусном тоне самок.

2. Стресс раннего возраста, который моделировали путем сепарации детенышей от матери и изоляции от однопометников, вызывал односторонние изменения поведения у взрослых животных обоего пола: формирование гиперактивного фенотипа, снижение уровня тревожности и социальной общительности, повышение агрессивности. Нарушения поведения были в большей степени выражены у самцов крыс.

3. Стресс раннего возраста приводил к развитию зависимых от пола нарушений базальной регуляторной активности автономной нервной системы у взрослых крыс: у крыс обоего пола, выращенных в условиях сепарации от матери, выявили увеличение частоты сердечных сокращений и снижение ВСР, но только у самок снижалась ВСР, общая мощность спектра и мощность диапазона высоких частот, а относительная мощность низких частот увеличивалась, что привело к повышению индекса вегетативного баланса по сравнению с контролем. Эти изменения свидетельствуют о росте напряжения регуляторных систем и мобилизации функциональных резервов организма у взрослых самок после СРВ.

4. Стресс раннего возраста приводил к одностороннему изменению стресс-реактивности у животных обоего пола на хронический физический стресс, моделируемый ударами электрического тока по лапам: у самцов и самок повышалась нормализованная мощность низкочастотного диапазона, снижалась мощность высокочастотного диапазона и увеличивался индекс вегетативного баланса по сравнению с контролем. Только у самок контрольной и опытной групп физический стресс приводил к повышению ЧСС и снижению ВСР, что свидетельствует о большей чувствительности самок к такому виду стресса.

5. Стресс раннего возраста приводил к зависимости от пола изменению стресс-реактивности на хронический психоэмоциональный стресс («стресс свидетеля»). У самцов – свидетелей, подвергнутых ранее сепарации от матери, повышалась ЧСС, возрастал вклад низкочастотной компоненты спектра и снижался вклад высоких частот в общую мощность спектра, что отражает напряжение регуляторных систем организма. У самок психоэмоциональный стресс в контрольной группе вызывал сни-

жение ЧСС, а в опытной – повышение ЧСС на фоне увеличения ВСР.

6. У самцов психоэмоциональный стресс оказывал большее влияние на регуляторную активность автономной нервной системы, чем физический стресс, а его эффекты проявлялись по большему числу показателей, чем у самок.

Литература/References

- Peterson C., Aslam M.V., Nolon P.H., Bacon S., Bellis M.A., Mercy J.A., et al. Economic burden of health conditions associated with adverse childhood experiences among US adults. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(12): e2346323. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46323>
- Kühner C., de Waal M., Steenkamp L., van Zwol I., Goudriaan A., Thomaes K. The impact of types of childhood maltreatment on the severity of PTSD and comorbid personality disorder symptoms. *Eur. J. Psychotraumatol*. 2025; 16(1): 2491172. <https://doi.org/10.1080/2008066.2025.2491172>
- Kim Y.J., Levantsevych O.M., Elon L., Lewis T.T., Suglia S.F., Bremner J.D., et al. Early life stress and autonomic response to acute mental stress in individuals with coronary heart disease. *J. Trauma Stress*. 2022; 35(2): 521–32. <https://doi.org/10.1002/jts.22766>
- Agorastos A., Mansueto A.C., Hager T., Pappi E., Gardikioti A., Stiedl O. Heart Rate Variability as a Translational Dynamic Biomarker of Altered Autonomic Function in Health and Psychiatric Disease. *Biomedicine*. 2023; 11(6): 1591. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11061591>
- Scott L.N., Levy K.N., Granger D.A. Biobehavioral reactivity to social evaluative stress in women with borderline personality disorder. *Personal Disord*. 2013; 4(2): 91–100. <https://doi.org/10.1037/a0030117>
- Williams D.P., Joseph N., Gerardo G.M., Hill L.K., Koenig J., et al. Gender differences in cardiac chronotropic control: implications for heart rate variability research. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2022; 47: 65–75. <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09528-w>
- Helman T.J., Headrick J.P., Stapelberg N.J.C., Braid N. The sex-dependent response to psychosocial stress and ischaemic heart disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023; 10: 1072042. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023>
- Piejka A., Thayer J.F., Okruszek Ł. The association between perceived social functioning and heart rate variability is mediated by subclinical depressive symptomatology and moderated by gender. *Psychophysiology*. 2024; 61(10): e14622. <https://doi.org/10.1111/psyp.14622>
- Waters R.C., Gould E. Early Life Adversity and Neuropsychiatric Disease: Differential Outcomes and Translational Relevance of Rodent Models. *Front. Syst. Neurosci*. 2022; 16: 860847. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.860847>
- Choe J.Y., Jones H.P. Methods for Modeling Early Life Stress in Rodents. *Methods Mol. Biol*. 2025; 2868: 205–19. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4200-9_11
- Bülbül M., Sinen O. The influence of early-life and adulthood stressors on brain neuropeptide-S system. *Neuropeptides*. 2022; 92: 102223. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2021.102223>
- Sanders B.J., Anticevic A. Maternal separation enhances neuronal activation and cardiovascular responses to acute stress in borderline hypertensive rats. *Behav. Brain Res*. 2007; 183(1): 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.05.020>
- Rana S., Pugh P.C., Katz E., Stringfellow S.A., Lin C.P., Wyss J.M., et al. Independent effects of early-life experience and trait aggression on

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.22-37

- cardiovascular function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 311(2): R272–86. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00505.2015>
14. Trombini M., Hulshof H.J., Graiani G., Carnevali L., Meerlo P., Quaini F., et al. Early maternal separation has mild effects on cardiac autonomic balance and heart structure in adult male rats. *Stress*. 2012; 15(4): 457–70. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.639414>
 15. Knight P., Chellian R., Wilson R., Behnood-Rod A., Panunzio S., Bruijnzeel A.W. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2021; 204: 173168. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173168>
 16. Mavrenkova P.V., Khlebnikova N.N., Alchinova I.B., Demorzhii M.S., Shoibonov B.B., Karganov M.Y. Effects of Maternal Separation and Subsequent Stress on Behaviors and Brain Monoamines in Rats. *Brain Sci.* 2023; 13(6): 956. <https://doi.org/10.3390/brainsci13060956>
 17. Frasier R.M., Starski P.A., de Oliveira Sergio T., Grippo A.J., Hopf F.W. Sex differences in heart rate variability measures that predict alcohol drinking in rats. *Addict. Biol.* 2024; 29(3): e13387. <https://doi.org/10.1111/adb.13387>
 18. Švorc P.Jr., Grešová S., Švorc P. Heart rate variability in male rats. *Physiol. Rep.* 2023; 11(18): e15827. <https://doi.org/10.14814/phy2.15827>
 19. McClafferty S.R., Paniagua-Ugarte C., Hannabass Z.M., Jackson P.A., Hayes D.M. Comparing the effects of infant maternal and sibling separation on adolescent behavior in rats (*Rattus norvegicus*). *PLoS One*. 2024; 19(8): e0308958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308958>
 20. Ohta K.I., Araki C., Ujihara H., Iseki K., Suzuki S., Otabi H., et al. Maternal separation early in life induces excessive activity of the central amygdala related to abnormal aggression. *J. Neurochem.* 2023; 167(6): 778–94. <https://doi.org/10.1111/jnc.16020>
 21. Tyra A.T., Cook T.E., Young D.A., Hurley P.E., Oosterhoff B.J., John-Henderson N.A., et al. Adverse childhood experiences, sex, and cardiovascular habituation to repeated stress. *Biol. Psychol.* 2021; 165: 108175. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2021.108175>
 22. Carnevali L., Barbetti M., Statello R., Williams D.P., Thayer J.F., Sgoifo A. Sex differences in heart rate and heart rate variability in rats: Implications for translational research. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1170320. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1170320>
 23. Koenig J., Abler B., Agartz I., Akerstedt T., Andreassen O.A., Anthony M., et al. Cortical thickness and resting-state cardiac function across the lifespan: a cross-sectional pooled mega-analysis. *Psychophysiology*. 2021; 58: e13688. <https://doi.org/10.1111/psyp.13688>
 24. Garcia R.G., Mareckova K., Holsen L.M., Cohen J.E., Whitfield-Gabrieli S., Napadow V., et al. Impact of sex and depressed mood on the central regulation of cardiac autonomic function. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45: 1280–8. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0651-x>
 25. Loria A.S., Pollock D.M., Pollock J.S. Early life stress sensitizes rats to angiotensin II-induced hypertension and vascular inflammation in adult life. *Hypertension*. 2010; 55(2): 494–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145391>
 26. Madhavpeddi L., Hammond B., Carbone D.L., Kang P., Handa R.J., Hale T.M. Impact of angiotensin II receptor antagonism on the sex-selective dysregulation of cardiovascular function induced by in utero dexamethasone exposure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022; 322(4): H597–H606. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00587.2021>
 27. Bobrovskaya L., Beard D., Bondarenko E., Beig M.I., Jobling P., Walker F.R., et al. Does exposure to chronic stress influence blood pressure in rats? *Auton. Neurosci.* 2013; 177(2): 217–23. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.05.001>
 28. Crestani C.C. Emotional Stress and Cardiovascular Complications in Animal Models: A Review of the Influence of Stress Type. *Front. Physiol.* 2016; 7: 251. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.0025>
 29. Navabpour S., Patrick M.B., Omar N.A., Kincaid S.E., Bae Y., Abraham J., et al. Indirectly acquired fear memories have distinct, sex-specific molecular signatures from directly acquired fear memories. *PLoS One*. 2024; 19(12): e0315564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315564>
 30. Finnell J.E., Lombard C.M., Padi A.R., Moffitt C.M., Wilson L.B., Wood C.S., et al. Physical versus psychological social stress in male rats reveals distinct cardiovascular, inflammatory and behavioral consequences. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0172868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172868>
 31. Ito W., Morozov A. Prefrontal-amygdala plasticity enabled by observational fear. *Neuropsychopharmacology*. 2019; 44(10): 1778–87. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0342-7>

Сведения об авторах:

Мавренкова Полина Вячеславовна, аспирант, лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП;
Хлебникова Надежда Николаевна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ НИИОПП;

Карганов Михаил Юрьевич, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП, e-mail: mkarganov@mail.ru

Боева Е.А.¹, Сутормин М.В.², Антонова В.В.¹, Любомудров М.А.¹, Черпаков Р.А.¹, Лобанов А.В.³,
Кузовлев А.Н.¹, Гребенчиков О.А.¹

Изучение нейропротективного действия аргон-кислородной смеси при ингаляции через 24 часа после ишемического инсульта

¹«НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии», 107031, Москва, Россия, ул. Петровка, д. 25, стр. 2;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия, ул. Щепкина, д. 61/2;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Введение. В исследованиях на животных показано, что добавление аргона в дыхательную смесь увеличивает выживаемость животных при моделировании гипоксии и ишемии головного мозга. Важными факторами, влияющими на восстановление клеток после ишемических повреждений, являются время воздействия и дозировка аргона. Исследование нейропротективного эффекта аргона через сутки после моделирования инсульта у животных предоставит данные о целесообразности проведения подобной отсроченной терапии. **Цель:** в проведенном исследовании оценивали влияние трехкратной 2-х часовой ингаляции аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) через 24 ч после фотохимически индуцированного инсульта на выраженность неврологического дефицита, объем повреждения головного мозга.

Методика. Эксперименты были проведены на крысах-самцах Wistar весом 250–300 г ($n=14$). Животные были случайным образом разделены на 3 группы в зависимости от объема проводимых вмешательств: контрольная группа с ишемией + ингаляция N₂ 70%/O₂ 30% (Ишемия), $n=5$; опытная группа с ишемией + ингаляция Ar 70%/O₂ 30% (Ишемия+iAr), $n=6$, группа ложнооперированных животных (группа ЛО), $n=3$. Неврологический статус оценивали в течение 14 дней (тест «Постановка конечности на опору»). Магнитно-резонансная томография (МРТ) и иммуногистохимическое исследование выполнялись через 14 суток после ишемии.

Результаты. Статистически значимых различий между экспериментальными группами не получено. Средний объем повреждения в группе Ишемия+iAr и группе Ишемия составил 19,5 (16,5; 22,7) mm³ и 22,0 (18,0; 23,7) mm³, соответственно ($p=0,12$). При оценке площади vWF-позитивной окраски в группах отмечается тенденция к увеличению площади в группе Ишемия+iAr по сравнению с группой Ишемия (0,18 (0,15; 0,20) mm² против 0,16 (0,14; 0,18) mm², $p=0,054$). При определении Cas-3-положительных клеток отмечается снижение Cas-3 позитивных клеток в группе Ишемия+iAr 10384 (9586; 12685) в сравнении с группой Ишемия 13856 (11548; 18295) ($p=0,068$).

Заключение. Таким образом, трехкратная 2-х часовая ингаляция аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) через 24 часа после фотохимически индуцированного инсульта не снижает выраженность неврологического дефицита, не уменьшает объем повреждения.

Ключевые слова: аргон-кислородная смесь; ишемия; нейропротективные свойства; фотохимически индуцированный инсульт

Для цитирования: Боева Е.А., Сутормин М.В., Антонова В.В., Любомудров М.А., Черпаков Р.А., Лобанов А.В., Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А. Нейропротективный потенциал аргон-кислородной смеси после ингаляции через 24 часа на модели фотоиндуцированного ишемического инсульта у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(2): 38–45.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.38-45

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Кузовлев А.Н., Гребенчиков О.А., Сутормин М.В.; сбор и обработка материала – Боева Е.А., Сутормин М.В., Антонова В.В., Любомудров М.А.; подготовка иллюстративного материала – Боева Е.А., Черпаков Р.А.; написание текста – Боева Е.А.; редактирование – Гребенчиков О.А., Лобанов А.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Боева Екатерина Александровна, e-mail: eboeva@fnkcrr.ru

Финансирование. Исследование было выполнено в рамках ГЗ № 075-00479-24-04 по теме НИР «Молекулярные механизмы действия инертных газов при тяжелых повреждениях головного мозга и клинично-экспериментальное обоснование применения их нейроцитопротективных свойств в анестезиологии-реаниматологии».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.38-45

Boeva E.A.¹, Sutormin M.V.², Antonova V.V.¹, Lyubomudrov M.A.¹, Cherpakov R.A.¹, Lobanov A.V.³,
Kuzovlev A.N.¹, Grebenchikov O.A.¹

The neuroprotective effect of argon-oxygen mixture inhalation 24 hours after ischemic stroke

¹Federal Research and Clinical Center of intensive care medicine and rehabilitology, 25, p. 2, Petrovka str., Moscow, 107031, Russian Federation;

²Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation;

³Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation

Introduction. Animal studies have shown that adding argon to the breathing mixture increases the survival of animals in models of cerebral hypoxia and ischemia. The important factors affecting the cell recovery after ischemic injury are the exposure time and dosage of argon. Studying the neuroprotective effect of argon 24 hours after the onset of stroke in an animal model will provide data on the feasibility of such delayed therapy. **Aim.** The study assessed the effect of three 2-hour inhalations of an argon-oxygen mixture (Ar 70%/O₂ 30%) 24 hours after photochemically induced stroke on the severity of neurological deficit and the volume of brain injury.

Methods. The experiments were performed on male Wistar rats weighing 250–300 g ($n=14$). The animals were randomly divided into 3 groups based on the extent of the intervention: control group with ischemia + inhalation of N₂ 70%/O₂ 30% or Ischemia group, $n=5$; experimental group with ischemia + inhalation of Ar 70%/O₂ 30% (Ischemia+iAr group), $n=6$, and group of sham-operated animals (SO group), $n=3$. Neurological status was followed up for 14 days (limb support test). Magnetic resonance imaging (MRI) and immunohistochemistry were performed at 14 days after ischemia.

Results. No statistically significant differences were found between the experimental groups. The mean volume of injury in the Ischemia+iAr group and Ischemia group was 19.5 (16.5; 22.7) mm³ and 22.0 (18.0; 23.7) mm³, respectively ($p=0.12$). The area of vWF-positive staining in the Ischemia+iAr group was somewhat greater than in the Ischemia group (0.18 [0.15; 0.20] vs. 0.16 [0.14; 0.18], $p=0.054$); however, the difference was not significant. The number of Cas-3-positive cells was decreased in the Ischemia+iAr group (10384 [9586; 12685]) compared to the Ischemia group (13856 [11548; 18295], $p=0.068$).

Conclusion. Three-time 2-hour inhalation of the argon-oxygen mixture (Ar 70%/O₂ 30%) 24 hours after photochemically induced stroke does not reduce the severity of neurological deficit or reduce the volume of injury.

Keywords: argon-oxygen mixture; ischemia; neuroprotective properties; photochemically induced stroke

For citation: Boeva E.A., Sutormin M.V., Antonova V.V., Lyubomudrov M.A., Cherpakov R.A., Lobanov A.V., Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A. The neuroprotective effect of argon-oxygen mixture inhalation 24 hours after ischemic stroke. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 38–45. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.38-45

Author's contribution: concept and design of the study – Kuzovlev A.N., Grebenchikov O.A., Sutormin M.V.; collection and processing of material – Boeva E.A., Sutormin M.V., Antonova V.V., Lyubomudrov M.A.; preparation of illustrative material – Boeva E.A., Cherpakov R.A.; writing the text – Boeva E.A.; editing the text – Grebenchikov O.A., Lobanov A.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

For correspondence: Ekaterina A. Boeva, leading researcher, V.A. Negovskii Research Institute of General Resuscitation, Federal Scientific and Clinical Center of resuscitation and rehabilitation, e-mail: eboeva@fnkcr.ru

Information about the authors:

Boeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0422-5018>

Cherpakov R.A., <https://orcid.org/0000-0002-0514-2177>

Lobanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5159-3227>

Kuzovlev A.N., <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Grebenchikov O.A., <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Financing. The study was performed within the framework of GP No. 075-00479-24-04 on the research topic "Molecular mechanisms of action of inert gases in severe brain damage and clinical and experimental substantiation of the use of their neurocytoprotective properties in anesthesiology and intensive care".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 05.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) занимает ключевое место среди цереброваскулярных заболеваний, приводя к инвалидности и смертности по всему миру [1]. Основным механизмом патофизиологии ишемического инсульта связан с резким снижением кровотока из-за закупорки церебральной артерии, что приводит к гипоксии и гибели мозговых клеток. Прекращение кровоснабжения поражённого участка мозга приводит к истощению энергетических запасов, что нарушает работу ионных насосов мембраны клеток и запускает цепь патологических реакций. Это вызывает деполяризацию нейронов и активирует биохимические каскады, которые приводят к повреждению и гибели клеток [2].

Впервые нейропротекторное действие аргона было описано российскими учёными. Они установили, что добавление аргона в дыхательную смесь увеличивало выживаемость животных при гипоксии. П.Э. Солдатов и коллеги показали, что аргон в концентрациях от 25% до 77% значительно повышает выживаемость экспериментальных животных в условиях недостатка кислорода [3].

Многочисленные исследования были посвящены изучению концентрации аргона и длительности его воздействия на модели ишемического инсульта. Однако их результаты остаются противоречивыми, так как зависят от множества факторов, таких как тип модели ишемии, используемый анестетик, вид лабораторных животных и другие особенности эксперимента [4–8].

Исследования показывают, что аргон оказывает выраженное защитное действие на клетки при соблюдении определённой продолжительности и концентрации воздействия; при этом эффективность его применения зависит от времени экспозиции. В моделях ишемии сетчатки аргон вводили в течение часа сразу после повреждения или через 1,5 и 3 часа. Немедленное введение показало наибольший нейропротекторный эффект, при этом с увеличением задержки эффективность снижалась. При отсрочке на 3 часа и низких концентрациях аргон становился менее эффективен. Эти данные подчеркивают важность времени введения и дозировки аргона для восстановления клеток после ишемических повреждений [9].

Таким образом, учитывая противоречивые результаты проводимых исследований, а также вероятность отсроченной терапии в отдалённых регионах, целью нашего исследования было оценить оказывает ли аргон-кислородная смесь нейропротективный эффект при трехкратной 2-часовой ингаляции через 24 часа после модели фотоиндуцированного ишемического инсульта.

Методика

Эксперименты были проведены на крысах-самцах Wistar весом 250–300 г ($n=14$). За 8 часов до эксперимента животные не получали корм, но имели свободный доступ к воде. Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР № 3/22/3 от 14 декабря 2022 г. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях.

Животные были случайным образом разделены на 3 группы в зависимости от объема проводимых вмешательств:

- контрольная группа с инсультом + ингаляция N_2 70%/O₂ 30% (Ишемия), $n=5$;
- опытная группа с инсультом + ингаляция Ar 70%/O₂ 30% (Ишемия+iAr), $n=6$;
- ложно-оперированные животные, которым проводили анестезию, подготовительные мероприятия без инсульта + ингаляция N_2 70%/O₂ 30% (группа ЛО), $n=3$.

Моделирование фотоиндуцированного ишемического инсульта. Модель воспроизводили после введения 6% хлоралгидрата (300 мг/кг, внутривенно) по методике [10]. После восстановления сознания и способности самостоятельной терморегуляции животное обезболивали (парацетамол 50 мг/кг п/к) и помещали в клетку с предоставлением свободного доступа к воде и пище. Через 24 часа проводился неврологический тест «Постановка конечности на опору» (ПКО), далее животное помещалось в камеру, в которую постоянно подавалась свежая газовая смесь (N_2 70%/O₂ 30%) – группа Ишемия, Ar 70%/O₂ 30% – группа Ишемия+iAr с потоком 3 л/мин (не менее 0,5 л/мин/животное). На дно камеры насыпали небольшое количество стандартного древесного подстила для обеспечения дренажа биологических жидкостей. Время экспозиции в камере – 2 часа. После окончания периода экспозиции проводилась оценка общего состояния животного (уровень бодрствования, подвижность) и обезболивание (парацетамол 50 мг/кг п/к). Затем животное помещали в клетку с предоставлением свободного доступа к воде и пище. Во время всего эксперимента осуществлялся непрерывный контроль уровня O₂ и CO₂ в камере с животными с использованием мультигазового датчика концентрации кислорода и инертных газов ООО «Инерт-Газ Медикал». Через 48 часов крыс повторно помещали в камеру для ингаляции в течение 2 часов, через 72 часа от начала эксперимента процедуру повторяли.

Оценка неврологического статуса. Тест «Постановка конечности на опору (ПКО)» проводили на 1-, 4-, 7- и 14-е

сутки после моделирования ишемии. Использовали протокол, основанный на методике, описанной М. De Ryck и соавт. [11] и модифицированный J. Jolkkonen и соавт. [12].

Оценка объема повреждения мозга. Исследование при помощи магнитно-резонансной томографии проводили на 14-е сутки после моделирования инсульта у крыс на томографе с индукцией магнитного поля 7 Тл и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30, Bruker, Германия). Анестезия выполнялась изофлураном (1,5–2 об %). Использовали стандартный протокол исследования мозга крысы, который включает в себя получение T2-взвешенных изображений. Использовали следующие импульсные последовательности (ИП): RARE – ИП на основе спинного эха с параметрами: TR = 6000 мс, TE = 63,9 мс, толщина среза 0,8 мм с шагом 0,8 мм, размер матрицы 256×384, разрешение 0,164 × 0,164 мм/пиксел. Общее время сканирования одного животного составляло около 25 мин. Объем повреждения головного мозга оценивали с помощью графического анализа полученных изображений с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США).

Иммуногистохимическое исследование. Для иммуногистохимического исследования мозг крыс был зафиксирован в 10% формалине, заключен в парафин и приготовлены срезы толщиной 4 мкм. Срезы были депарафинизированы в ксилоле, и регидрированы в батерее этилового спирта. Высотемпературная демаскировка проводилась в цитратном буфере, pH 6 (Target Retrieval Solution, DAKO, Glostrup, Denmark). Срезы были охлаждены, трижды промыты в фосфатном буфере (PBS IHC Wash Buffer + Tween, Cell Marque, Rocklin, CA, USA) с экспозицией по 5 минут. Для подавления эндогенной пероксидазы срезы были выдержаны в 3% перекиси водорода в течение 10 мин. Для предотвращения неспецифического связывания первичных или вторичных антител с белками тканей, использовался (Protein Block Serum-free, Abcam, Cambridge, UK) с экспозицией 30 мин. Срезы были инкубированы при 37°C в течение 1 часа с первичными антителами к Anti Caspase-3 (ab13847 1:100) и anti Von Willebrand factor (ab 9378 1:200) разведенных в Antibody Diluent ab64211, Abcam, Cambridge, UK). Антитела были выбраны с целью оценки апоптотических процессов (Anti Caspase-3), процессов ангиогенеза (anti Von Willebrand factor). Затем срезы были отмыты в PBS дважды по 5 минут. После промывания срезов в PBS, они были контрастированы гематоксилином, отмыты в проточной воде, дегидратированы и заключены в среду заключения. Вторичные антитела Dako REAL EnVision Detection System (DAB Dako Antibody Diluent) или ImmPACT® Vector® Red Substrate Kit, Alkaline Phosphatase (AP) (SK-5105) использовались в соответ-

ствии с протоколом производителя. Срезы окрашивали гематоксилином в течение 1–2 мин, затем дегидратировали в 70%, 96%, 100% спирте и дважды просветляли в ксилоле.

Статистический анализ. Результаты обрабатывали в программе GraphPad Prism 8.0. Нормальность распределения признака в выборках оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде mean±SD (в случае нормального распределения) и в виде медианы и интерквартильного интервала (в случае ненормального распределения). Статистические различия в данных, имеющих хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, оценивали по *U* критерию Манна – Уитни, а также с применением ANOVA для анализа более двух групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

Результаты

Неврологическая оценка. Тест постановки конечностей на опору (ПКО). В каждой из временных точек сумма баллов за ПКО у животных обеих экспериментальных групп была меньше, чем в группе ЛО. Статистически значимых различий между группами Ишемия и Ишемия+iAg не получено (**рис. 1**).

МРТ исследование головного мозга. Средний объем повреждения в группе Ишемия и группе Ишемия+iAg составил 22,0 (18,0;23,7) mm³ и 19,5 (16,5;22,7) mm³, соответственно. Статистически значимых различий не получено ($p=0,12$) (**рис. 2**).

Площадь vWF-позитивной окраски в группе Ишемия+iAg была несколько больше, чем в контрольной группе 0,18 (0,15; 0,20) mm² против 0,16 (0,14; 0,18) mm² ($p=0,054$), однако, различия недостоверны. При определении Cas-3-положительных клеток отмечается тенденция к снижению количества Cas-3 позитивных клеток в группе Ишемия+iAg 10384 (9586; 12685) в сравнении с группой Ишемия 13856 (11548; 18295) ($p=0,068$) (**рис. 3**).

Обсуждение

Данное исследование было выполнено для оценки режима экспозиции аргона и его нейропротективного действия на значимые параметры исхода после ишемического инсульта. Наше исследование показало, что трехкратная 2-х часовая ингаляция аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) через 24 часа после фотохимически индуцированного инсульта не снижает выраженность неврологического дефицита и не уменьшает объем повреждения головного мозга.

Согласно имеющимся данным, длительность экспозиции является важным аспектом при определении режима введения аргона в модели ишемии. В исследовании

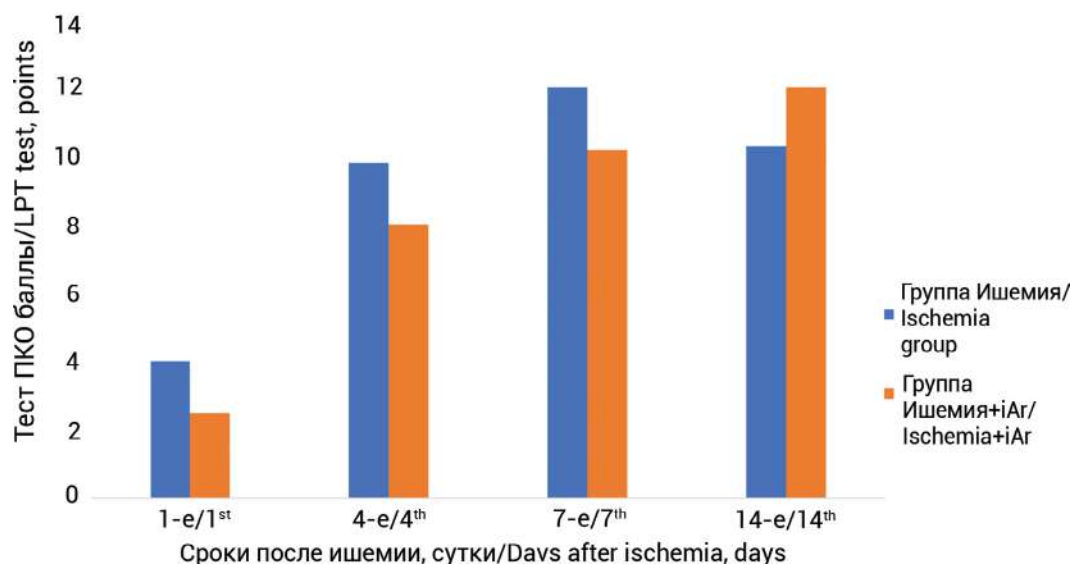


Рис. 1. Тест ПКО. Результаты ПКО на 1-е, 4-е, 7-е и 14-е сутки после моделирования ишемии. Данные представлены в виде медиан. Применялся тест ANOVA для сопоставления трех и более групп.

Fig. 1. Test "Placing the limb on support". Results on the 1st, 4th, 7th and 14th days after ischemia modeling. Data are presented as medians. The ANOVA test was used to compare three or more groups.

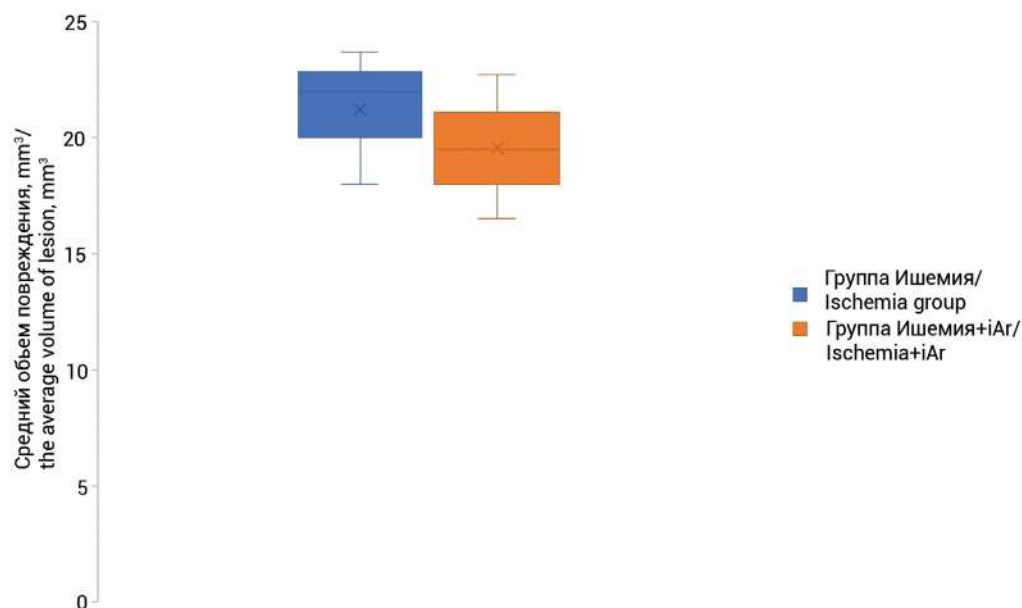


Рис. 2. Средний объем повреждения в группе Ишемия и Ишемия+iAr. Данные представлены в виде медиан и квартилей [25%; 75%].

Fig. 2. Mean lesion volume in the Ischemia group and Ischemia+iAr group. Data are presented as medians and quartiles [25%; 75%].

A.V. Fahlenkamp и соавт. показано, что в микроглиальных клетках аргон (50% концентрации) активирует ERK 1/2 уже через 15 мин, достигая максимального уровня активации через 30 мин, после чего эффект снижается к 60 мин. Это указывает на временные ограничения действия аргона, с пиковым эффектом в первые полчаса. В нейронах

и астроцитах активация также наблюдается, но менее выражена и незначима [7].

В другом исследовании, проведенном J. Liu и соавт., аргон вводили через 3 часа после начала инсульта и через 1 час после восстановления кровообращения. Результаты показали, что аргон помогает сохранить нейроны

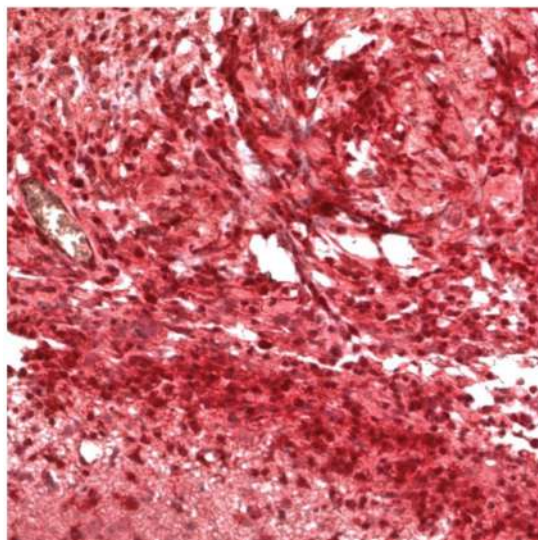
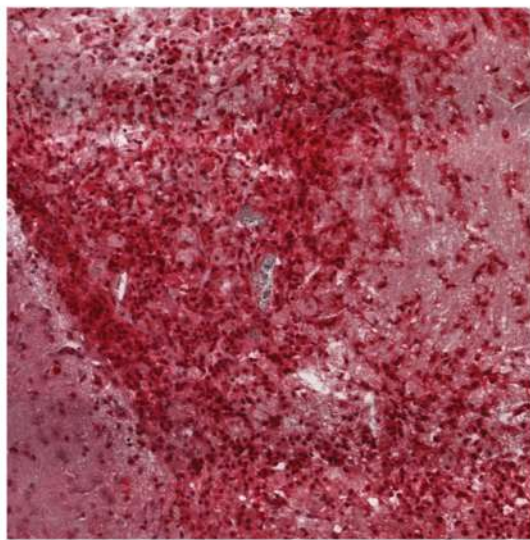
*Иммуногистохимический анализ срезов головного мозга***Группа Ишемия/Ischemia group****Группа Ишемия+iAr/Ishemia+iAr**

Рис. 3. Гистологическая картина в группе Ишемия и Ишемия+iAr при комбинированной окраске на фактор фон Виллибранда (vWf) клетки окрашены красным цветом и каспаза-3 (Cas-3) окрашены в коричневый цвет.

Fig. 3. Histological picture in the Ischemia and Ischemia+iAr groups with combined staining for von Willebrand factor (vWf), the cells are stained red and caspase-3 (Cas-3) are stained brown.

в области ишемического повреждения и снижает активацию микроглии и макрофагов на протяжении 30 дней. Однако не было зафиксировано долгосрочного улучшения неврологических функций. В исследовании участвовало 20 крыс, которые были распределены на несколько групп: крысы с tMCAO, получавшие аргон, и контрольные группы, подвергавшиеся воздействию азота. В группе, получавшей аргон, количество нейронов в коре и подкорковой области было значительно выше, чем в контрольной группе. Также аргон заметно снизил активацию микроглии и макрофагов, что подтверждается уменьшением числа активированных клеток в группе с аргонем по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, несмотря на нейропротекторные и противовоспалительные эффекты, долгосрочного улучшения неврологических функций, оцененных по 6-балльной шкале, не было обнаружено. Это может быть связано с естественным восстановлением после инсульта, что является характерным для многих поведенческих моделей [13].

P. Loetscher и соавт. в исследовании использовали органотипические культуры гиппокампа мышей, которые подвергали кислородно-глюкозной депривации (моделируя ишемию) или механическому повреждению (моделируя черепно-мозговую травму). После травматического воздействия клетки обрабатывались аргонем в различ-

ных концентрациях и с разными временными задержками (аргон вводился через 2 и 3 часа после моделирования). Уровень повреждения ткани оценивался через 72 часа с помощью флуоресцентного красителя пропидиума йодида, который проникает в поврежденные клетки. Результаты показали, что аргон обладает нейропротекторным эффектом при всех тестируемых концентрациях (25%, 50%, 74%), причем наибольшее снижение повреждения тканей наблюдалось при концентрации 74%, даже когда аргон применялся с задержкой до трех часов [14].

В исследовании [15] установлено, что позднее введение аргона через 2 часа после реперфузии также способствовало улучшению неврологического состояния и динамики восстановления. Однако это не привело к значительному снижению объема инфаркта. Это свидетельствует о частичной утрате нейропротекторного эффекта при отложенном введении аргона, поскольку реперфузионные и ишемические повреждения уже начали развиваться в пораженных областях.

В исследовании [16] был применен метод ингаляции аргона с концентрациями 25%, 50% и 75%. Аргон вводили крысам сразу после ишемии или с задержкой в 1,5 и 3 часа. Результаты показали, что эффективность ингаляции аргона зависела от его концентрации во вдыхаемой газовой смеси и времени введения. Например, при немед-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.38-45

ленном введении аргона в концентрации 75% наблюдалось значительное снижение потери ганглиозных клеток сетчатки. Если ингаляция проводилась с задержкой в 1,5 часа, эффект оставался положительным, но менее выраженным. Однако при отсрочке на 3 часа защитные свойства наблюдались только при максимальной концентрации аргона (75%), тогда как более низкие концентрации не оказывали заметного влияния на апоптоз ганглиозных клеток сетчатки.

Те же исследователи [17] установили, что аргон в концентрации 75% практически полностью предотвращал апоптоз, индуцированный ротеноном, и его эффект ослабевал при снижении дозы. При этом влияние аргона на защиту клеток от гибели не зависело от времени воздействия: экспозиция на протяжении 2 часов была такой же эффективной, как и 4-часовая. Таким образом, наибольший защитный эффект наблюдался при 75% концентрации аргона и минимальном времени воздействия в 2 часа. Это подтверждает зависимость защитного действия от дозы, где наибольшее влияние проявляется при высоких концентрациях аргона.

Учитывая литературные данные, можно предположить несколько факторов отрицательного результата исследования. Вероятно, эффективность протекторного действия аргона действительно ограничена по времени начала воздействия, однако, каков именно интервал, неизвестно. Достаточно большое количество работ указывает на максимальную эффективность действия аргона в первые три часа после инсульта [18, 19]. Кроме того, отрицательные результаты могут быть обусловлены моделью исследования, когда зона пенумбры не выражена и время воздействия ограничено [10].

При оценке неврологического статуса на 14-е сутки отчетливо видна тенденция улучшения показателей в группе Ишемия+Ar, однако, различия не достоверны. Это может говорить о проявлении нейропротекторных свойств даже при отсроченном введении, однако, это требует дополнительного подтверждения.

Заключение

Трехкратная 2-х часовая ингаляция аргон-кислородной смеси (Ar 70%/O₂ 30%) через 24 часа после ишемического инсульта у крыс не влияет на выраженность неврологического дефицита животных и объем повреждения. Таким образом, данный режим ингаляции аргон-кислородной смеси является нецелесообразным для использования на модели фотохимически индуцированного инсульта у крыс.

Литература

(п.п. 2; 4-9; 11-17 см. References)

1. Ключихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Показатели заболеваемости инсультом и смертности от него на территориях, вошедших в Федеральную про-

грамму реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021; 121(3-2): 22-8. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103222>

3. Солдатов П.Э., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н., Федотов А.П., Чугуев А.П. Выживаемость лабораторных животных в аргон-содержащих гипоксических средах. *Авиационная и экологическая медицина*. 1998; 32(4): 33-7.
10. Голубев А.М. Модели ишемического инсульта (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16(1): 59-72. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-59-72>
18. Силачев Д.Н., Боева Е.А., Якупова Э.И. и др. Положительный нейропротективный эффект ингаляции аргона после фотоиндуцированного ишемического инсульта у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023; 176(8): 167-74. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-8-167-174>
19. Боева Е.А., Силачев Д.Н., Якупова Э.И., Милованова М.А., Варнакова Л.А., Калабушев С.Н. и др. Изучение нейропротективного эффекта ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19(3): 46-53. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-46-53>

References

1. Klochikhina O.A., Shprach V.V., Stakhovskaya L.V., Polunina O.S., Polunina E.A. Dynamics of stroke morbidity and mortality over an eight-year period in the territories included in the Federal program for the reorganization of care for stroke patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova. Spetsvyputski*. 2021; 121(3-2): 22-8. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103222> (in Russian)
2. Nam H.S., Kim B.M. Advance of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(2): 720. <https://doi.org/10.3390/jcm12020720>
3. Soldatov P.E., Dyachenko A.I., Pavlov B.N., Fedotov A.P., Chugaev A.P. Survival of laboratory animals in argon-containing hypoxic gaseous environments. *Aviatsionnaya i ekologicheskaya meditsina*. 1998; 32(4): 33-7. (in Russian)
4. Fahlenkamp A.V., Coburn M., de Prada A. Gereitzig N., Beyer C., Haase H., et al. Expression analysis following argon treatment in an in vivo model of transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Med Gas Res*. 2014; 4: 11. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-4-11>
5. Zhao H., Mitchell S., Koumpa S., Yushi C.T., Qingquan L., Hagerberg H., et al. Oxygenase-1 mediates neuroprotection conferred by argon in combination with hypothermia in neonatal hypoxia-ischemia brain injury. *Anesthesiology*. 2016; 125(1): 180-92. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001128>
6. David H.N., Haelewyn B., Degoulet M. Colomb D.G., Riso J.J., Jacques H.A. Ex vivo and in vivo neuroprotection induced by argon when given after an excitotoxic or ischemic insult. *PLoS One*. 2012; 7(2): e30934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030934>
7. Fahlenkamp A.V., Rossaint R., Haase H. Al Kassam H., Ryang Y.M., Beyer C., et al. The noble gas argon modifies extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling in neurons and glial cells. *Eur J Pharmacol*. 2012; 674(2-3): 104-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.045>
8. Goebel U., Scheid S., Spassov S., Schallner N., Wollborn J., Buerkle H., et al. Argon reduces microglial activation and inflammatory cytokine expression in retinal ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res*. 2021; 16(1): 192-8. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.290098>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.38-45

9. Ulbrich F., Goebel U. The molecular pathway of argon-mediated neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(11): 1816. <https://doi.org/10.3390/ijms17111816>
10. Golubev A.M. Models of ischemic stroke (review). *Obshchaya reanimatologiya.* 2020; 16(1): 59–72. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-59-72> (in Russian)
11. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M., Wauquier A., Janssen P.A. Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke.* 1989; 20(10): 1383–90. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.10.1383>
12. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S., Härkönen A., Haapalinna A., Sivenius J. Behavioral effects of the alpha(2)-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 400(2–3): 211–9. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00409-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00409-x)
13. Liu J., Veldeman M., Höllig A., Nolte K., Liebenstund L., Willuweit A., et al. Post-stroke treatment with argon preserved neurons and attenuated microglia/macrophage activation long-termly in a rat model of transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO). *Sci Rep.* 2022; 12(1): 691. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04666-x>
14. Loetscher P.D., Rossaint J., Rossaint R., Weis J., Fries M., Fahlenkamp A., et al. Argon: neuroprotection in *in vitro* models of cerebral ischemia and traumatic brain injury. *Crit Care.* 2009; 13(6): R206. <https://doi.org/10.1186/cc8214>
15. Ma S., Chu D., Li L., Creed J.A., Ryang Y.M., Sheng H., et al. Argon Inhalation for 24 hours after onset of permanent focal cerebral ischemia in rats provides neuroprotection and improves neurologic outcome. *Crit Care Med.* 2019; 47(8): e693–e699. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003809>
16. Ulbrich F., Schallner N., Coburn M., Loop T., Lagrèze W.A., Biermann J., et al. Argon inhalation attenuates retinal apoptosis after ischemia/reperfusion injury in a time- and dose-dependent manner in rats. *PLoS One.* 2014; 9(12): e115984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115984>
17. Ulbrich F., Kaufmann K., Roesslein M., Wellner F., Auwärter V., Kempf J., et al. Argon mediates anti-apoptotic signaling and neuroprotection via inhibition of Toll-Like receptor 2 and 4. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0143887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143887>
18. Silachev D.N., Boeva E.A., Yakupova E.I. Milovanova M.A., Varnakova L.A., Kalabushev S.N., et al. Positive neuroprotective effect of argon inhalation after photochemically induced ischemic stroke model in rats. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2023; 176(2): 143–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-05984-6> (in Russian)
19. Boeva E.A., Silachev D.N., Yakupova E.I. Milovanova M.A., Varnakova L.A., Kalabushev S.N., et al. Experimental study of neuroprotective properties of inhaled argon-oxygen mixture in a photoinduced ischemic stroke model. *Obshchaya reanimatologiya.* 2023; 19(3): 46–53. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-46-53> (in Russian)

Сведения об авторах:

Боева Екатерина Александровна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНКЦ РР, e-mail: ebueva@fnkcrr.ru;

Сутормин Максим Викторович, руководитель службы неврологии и реабилитации ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», e-mail: nevrokbg@yandex.ru;

Антонова Виктория Витальевна, мл. науч. сотр. «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНКЦ РР, e-mail: victoryant.sci@gmail.com;

Любомудров Максим Алексеевич, мл. науч. сотр. «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНКЦ РР, e-mail: mlyubomudrov@fnkcrr.ru;

Черпаков Ростислав Александрович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНКЦ РР, e-mail: zealot333@mail.ru;

Лобанов Александр Владимирович, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБУ НИИОПП, e-mail: lobanov-av@yandex.ru;

Кузовлев Артём Николаевич, доктор мед. наук, зам. директора, руководитель «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНКЦ РР, e-mail: artem_kuzovlev@fnkcrr.ru;

Гребенчиков Олег Александрович, доктор мед. наук, зав. лаб. органопротекции при критических состояниях «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНКЦ РР, e-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Мелконян К.И., Русинова Т.В., Асякина А.С., Чупрынин Г.П., Фоменко А.А., Солоп Е.А.

Экспериментальное применение модифицированного коллагенового кондуита при замещении дефекта седалищного нерва у крыс

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, Россия, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

Актуальность. Для разработки и модификации современных конструкций для замещения дефекта нервов используется большое количество различных методик и технологий, одной из которых является получение кондуитов (проводников) на основе биополимеров. При этом для повышения эффективности репаративных процессов в периферическом нерве всё чаще используются различные наполнители, в частности гидрогели на основе внеклеточного матрикса (ВКМ). **Цель исследования:** оценить репаративный эффект гидрогеля на основе ВКМ в качестве наполнителя коллагенового кондуита нерва в модели повреждения периферического нерва *in vivo*.

Методика. Гидрогель на основе ВКМ получали щелочным гидролизом дермы свиньи. Моделирование дефекта седалищного нерва проводилось на трех группах крыс Wistar: группа 1 ($n=5$) – контроль, замещение дефекта аутологичным участком седалищного нерва; группа 2 ($n=5$) – замещение дефекта коллагеновым кондуитом NeuraGen® (Integra, США), заполненным гидрогелем на основе ВКМ; группа 3 ($n=5$) – замещение дефекта кондуитом NeuraGen® без наполнителя. Оценку репаративного эффекта проводили с помощью иммуногистохимического окрашивания для оценки количества нейрофиламентов и моторных волокон, степени миелинизации проксимального, медиального и дистального фрагментов нервов.

Результаты. Иммуногистохимическая оценка имплантированных образцов выявила высокий уровень экспрессии основного белка миелина (MBP), холинацетилтрансферазы (ChAT) и нейрофиламентов (NF) в проксимальном отрезке нерва у животных всех групп. В группе с аутографтом показатели экспрессии исследуемых белков были значимо выше по сравнению с другими группами. Однако в группе 2 были получены более высокие значения экспрессии иммуногистохимических маркеров на всем протяжении восстановленного нерва, чем в группе 3, что демонстрирует положительный эффект модификации нервного кондуита гидрогелем на основе ВКМ.

Заключение. Модификация коллагенового кондуита NeuraGen® гидрогелем на основе ВКМ способствовала повышению эффективности регенерации нервной ткани при замещении дефекта периферического нерва. Полученный гидрогель, вероятно, оказывает стимулирующее воздействие на рост нервных волокон, повышает миграцию и пролиферацию шванновских клеток, что обуславливает необходимость дальнейшей разработки и усовершенствования существующих кондуитов нервов.

Ключевые слова: гидрогель; кондуит нерва; внеклеточный матрикс; дефект периферического нерва; регенерация

Для цитирования: Мелконян К.И., Русинова Т.В., Асякина А.С., Чупрынин Г.П., Фоменко А.А., Солоп Е.А. Экспериментальное применение модифицированного коллагенового кондуита при замещении дефекта седалищного нерва у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 46–53.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Мелконян К.И., Русинова Т.В., Чупрынин Г.П.; сбор и обработка материала – Асякина А.С., Фоменко А.А., Солоп Е.А. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Мелконян Карина Игоревна, e-mail: cnil.ksma@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в рамках научного проекта № МФИ-П-20.1/47.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.12.2024

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

Melkonyan K.I., Rusinova T.V., Asyakina A.S., Chuprynin G.P., Fomenko A.A., Solop E.A.

Experimental application of a modified collagen conduit for reconstruction of a sciatic nerve defect in rats

Kuban State Medical University, 4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063,, Russian Federation

Background. Numerous methods and technologies have been used in the development and modification of constructions for the repair of nerve defects. One of these techniques is obtaining biopolymer-based conductive conduits. To increase the efficiency of peripheral nerve repair, various fillers are used, such as extracellular matrix (ECM)-based hydrogels. **Aim:** To evaluate the reparative effect of an ECM-based hydrogel as a filler for a collagen nerve conduit in an *in vivo* model of peripheral nerve injury.

Methods. The ECM-based hydrogel was obtained by alkaline hydrolysis of porcine dermis. Sciatic nerve defects were modeled in three groups of Wistar rats: group 1 ($n=5$), control, autografted defect; group 2 ($n=5$), defect reconstructed with a NeuraGen® collagen conduit (Integra, USA) with ECM-based hydrogel; group 3 ($n=5$), defect reconstructed with a NeuraGen® conduit without a filling. The reparative effect was evaluated by immunohistochemical staining to quantify the neurofilaments and motor fibers, and the extent of myelination in the proximal, medial, and distal fragments of the nerve.

Results. The immunohistochemical evaluation of the implants showed elevated values of the expression of myelin basic protein (MBP), choline acetyltransferase (ChAT), and neurofilaments (NF) in the proximal segment of the nerve in all animal groups. In the autograft group, the expression values for the analyzed proteins were significantly greater than in the other groups. However, in group 2, the expression of the immunohistochemical markers was greater than in group 3 along the entire length of the reconstructed nerve, indicating a beneficial effect of the ECM-based hydrogel modification in the nerve conduit.

Conclusion. The modification of the NeuraGen® collagen conduit with the ECM-based hydrogel enhanced the efficacy of the nerve tissue regeneration following the repair of peripheral nerve defects. The obtained hydrogel likely exerts a stimulatory effect on the growth of nerve fibers and enhances the migration and proliferation of Schwann cells, which underscores the need for further development and refinement of existing nerve conduits.

Keywords: hydrogel; nerve conduit; extracellular matrix; peripheral nerve defect; regeneration

For citation: Melkonyan K.I., Rusinova T.V., Asyakina A.S., Chuprynin G.P., Fomenko A.A., Solop E.A. Experimental application of a modified collagen conduit for reconstruction of a sciatic nerve defect in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 46–53. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

Author's contribution: concept and design of the study, writing the text – Melkonyan K.I., Rusinova T.V., Chuprynin G.P.; collection and processing of material – Asyakina A.S., Fomenko A.A., Solop E.A. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: *Karina I. Melkonyan*, Ph.D. in Medicine, Head of Central Research Laboratory, Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar 350063, Russian Federation, e-mail: cnil.kma@yandex.ru

Information about the authors:

Melkonyan K.I., <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Rusinova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Asyakina A.S., <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

Chuprynin G.P., <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

Fomenko A.A., <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

Solop E.A., <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

Financing. The study was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation within the framework of scientific project No. MFI-P-20.1/47.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 06.12.2024

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Современные исследования в области медицинских биоматериалов сосредоточены на разработке и модификации различных природоподобных каркасов, которые будут способны замещать тканевые дефекты и активировать

дальнейшую репарацию [1–2]. Так, широкий охват среди различных способов создания биоматериалов получил метод, в основе которого лежит использование внеклеточного матрикса (ВКМ) как основного компонента для получения тканеинженерных конструкций или имплантов [3]. ВКМ играет ключевую роль в структурной поддерж-

ке и биохимической регуляции клеточного микроокружения. Наличие в составе ВКМ таких биополимеров, как коллаген, эластин, гиалуроновая кислота и фибронектин, способствует улучшению процессов регенерации за счет участия в пролиферации, миграции, дифференцировке и клеточной адгезии различных клеточных популяций [4].

Эффективной технологией получения ВКМ из различных типов тканей является децеллюляризация, главное преимущество которой заключается в сохранении естественной архитектоники и удалении клеточных компонентов, что минимизирует иммуногенность и обеспечивает оптимальные условия для заселения клеток [5]. Успешное применение биологических материалов, в основе которых лежит технология децеллюляризации, демонстрируется во многих исследованиях, посвященных трансплантации органов или восстановлению поврежденных тканей, в частности для замещения дефектов периферических нервов [6–10].

Кондуиты нерва модифицируются различными наполнителями, которые в своем составе могут иметь стволовые клетки, факторы роста, различные биоактивные полимеры (коллаген, гиалуроновая кислота, хитозан), имитирующие естественное микроокружение для стимуляции роста аксонов [11]. Таким образом, обеспечение направленной регенерации, сохранение необходимого микроокружения для роста аксонов и хемотаксиса шванновских клеток поможет обеспечить эффективное восстановление функционального состояния поврежденных периферических нервов.

Цель исследования: оценить репаративный эффект гидрогеля на основе ВКМ в качестве наполнителя коллагенового кондуита нерва в модели повреждения периферического нерва *in vivo*.

Методика

Используемый как наполнитель гидрогель для кондуита нерва был получен в ходе щелочной обработки дермы, изъятной у свиньи породы Ландрас (самец, в возрасте 3-х месяцев). Животное наркотизировали инъекцией растворов золетила (1 мг/кг; Zoletil 100, Virbac, Франция) и ксилазина (4 мл/кг; Rometar, Spofa, Чехия). Для забора дермы использовали электродерматом с диаметром дискового ножа 60 мм. Дерму толщиной $0,5 \pm 0,05$ мм снимали со спины и боковых поверхностей животного, предварительно очистив от эпидермального слоя. Далее полученную дерму упаковывали и хранили при температуре -80°C . Методика получения гидрогеля включала обработку дермы 5% раствором NaOH (Вектон, Россия) при температуре 25°C (в соотношении массы образца к объему раствора 1:5) и стабилизации pH до 7,5–8 промывкой деионизированной водой.

Для определения остаточного содержания ДНК был использован спектрофотометр NanoDrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, США) и набор реагентов (ExtractDNA Blood&Cells, ЗАО «Евроген», Россия) по протоколу фирмы-изготовителя. После этого, в готовый гидрогель добавляли 1%-й раствор антибиотика-антимикотика (Gibco, Thermo Scientific, США) и хранили при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Гидрогель объемом 200 ± 20 мкл вводили в коллагеновый кондуит NeuraGen® непосредственно во время имплантации.

Для определения осмотической активности гидрогеля выполняли равновесный диализ по методу Кривчинского [12], используя стеклянную трубку диаметром 3 см. Сформированный диализный блок с гидрогелем (массой до 2 г) термостатировали в суховоздушном термостате ТС-1/20 СПУ («Смоленское СКТБ СПУ», Россия) при температуре 37°C . Для определения водопоглощающей способности гидрогеля проводили измерение увеличения массы диализного блока в сравнении с его начальной массой, взвешивая каждый час на электронных лабораторных весах ОНАУС SPX123 (ОНАУС, Китай). Эксперимент проходил до стабилизации постоянной массы диализного блока, что означало достижение равновесных значений осмотической активности. В роли положительного контроля был 0,9% раствор NaCl. С целью выявления статистически значимых показателей измерение проходило в пяти итерациях. Осмотическая активность рассчитывалась по формуле:

$$A_0 = \frac{P_1 - P_0}{m} \cdot 100,$$

где A_0 – осмотическая активность, %; P_0 – масса диализного блока до термостатирования, г; P_1 – масса диализного блока через час после начала термостатирования, г; m – масса гидрогеля, г.

Цитотоксичность гидрогеля определяли методом Live/Dead (Thermo Fisher Scientific Inc., США) после совместного культивирования с человеческими дермальными фибробластами (линия DF-1), полученными из Российской коллекции клеточных культур позвоночных ФГБУН Института цитологии РАН, при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ и 5% CO_2 в течение 24 и 72 ч.

Экспериментальная часть исследования осуществлялась в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». Исследование получило одобрение независи-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

мого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 118 от 28.03.2023).

Экспериментальное исследование выполнено на самцах крыс Wistar, возрастом 4–6 месяцев и массой тела 200 ± 20 г ($n=15$), содержащихся в условиях вивария при сбалансированном питании и естественном освещении. Хирургические манипуляции проводились под общим газовым наркозом (Изофлуран, индукция 2–5%, поток 0,25–4 %; Миралек, Китай) в асептических условиях. Для формирования дефекта седалищного нерва в области бедра производили расщепление мышц бедра и извлечение участка седалищного нерва размером $1 \pm 0,2$ см. Крыс случайным образом распределили на три группы: группа 1 ($n=5$) – контроль, замещение дефекта аутологичным участком седалищного нерва; группа 2 ($n=5$) – замещение дефекта коллагеновым кондуитом NeuraGen®, заполненным гидрогелем; группа 3 ($n=5$) – замещение дефекта коллагеновым кондуитом NeuraGen® без наполнителя. Микрохирургическое вшивание аутографтов и кондуитов производили с помощью нерассасывающегося шовного материала (Premilene® 8–0, B. Braun, Германия), фиксируя их к эпиневрию проксимального и дистального участка нерва. Гидрогель объемом 200 ± 20 мкл вводили в коллагеновый кондуит NeuraGen® непосредственно во время имплантации после наложения эпинеуральных швов (рис. 1).

Мышцы и кожу ушивали шовным материалом Ethicon 3–0 (Johnson & Johnson, США) и вводили 4 мг/кг кетопрофена (2,5 % Флекспрофен, ООО «ВИК – здоровье животных», Россия) и 0,16 мл/кг цефовецина (Конвенция, Zoetis, США). Эвтаназия лабораторных животных осуществлялась на 90-й день эксперимента с помощью инъекции 15 мг/кг золазепам и 15 мг/кг тилетамина (Золетил 100, Вирбак, США).

Биопсийный материал – выделенные нервы разделяли на 3 подгруппы: образцы, содержащие проксимальный фрагмент нерва (до места вшивания), дистальный фрагмент нерва (после места вшивания) и медиальный фрагмент по отношению к замещаемому участку нерва. Биопсийный материал фиксировали в формалине и окрашивали иммуногистохимическим методом для количественного определения общего количества нервных волокон – по позитивному окрашиванию нейрофиламентов (NEFL, 1:200, кат. номер DF6060, Affinity Biosciences, КНР), интактных двигательных волокон – по позитивному окрашиванию холинацетилтрансферазы (ChAT, 1:100, кат. номер DF6964, Affinity Biosciences, КНР) и степени миелинизации – по позитивному окрашиванию основного белка миелина (MBP, 1:50, кат. номер AF4085, Affinity Biosciences, КНР). Окрашенные срезы анализировали при помощи микроскопа Olympus CX 41 и программного обеспечения Olympus cellSens Entry (Olympus, Япония), рас-

считывали коэффициент площади окрашивания (КПО), который представлял собой отношение площади, занимаемой иммунореактивным цветным продуктом, к общей площади среза.

Статистическая обработка была осуществлена с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016 и Graph Pad Prism (version 6.04). Полученные количественные значения представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении средних значений изучаемых групп процент возможной ошибки находили по таблице *t*-критерия Стьюдента, выражаемый в виде значений достоверности различия – «*p*», различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Визуальная оценка полученного гидрогеля демонстрировала, что его структура характеризовалась как прозрачная, плотная и гомогенная. Количественный анализ остаточной ДНК показал, что в гидрогеле содержится $47,95 \pm 2,03$ нг/мг ДНК, что составляет 25,5% от соответствующих значений в нативных образцах дермы ($187,96 \pm 5,21$ нг/мг). Это свидетельствует о том, что щелочная обработка свиной дермы может выступать оптимальным методом получения неиммуногенного коллаген-содержащего гидрогеля, благодаря эффективному удалению ДНК (74,5%) и соответствию признанному критерию качества децеллюляризации – содержание ДНК на 1 мг сухого веса ткани не должно превышать 50 нг [13]. Образцы гидрогеля продемонстрировали оптимальную водопогло-



Рис. 1. Техника заполнения гидрогелем коллагенового кондуита NeuraGen® непосредственно во время имплантации.

Fig. 1. The technique for filling the NeuraGen® collagen conduit with hydrogel during implantation.

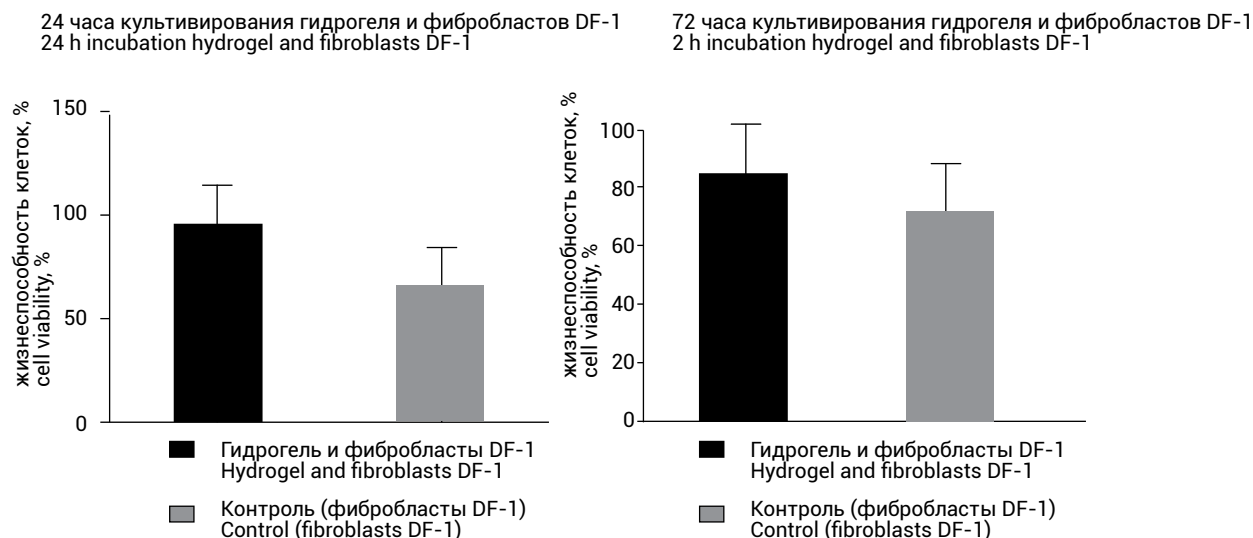


Рис. 2. Жизнеспособность клеточной линии фибробластов DF-1 при культивировании в присутствии гидрогеля в течение 24 и 72 часов.

Fig. 2. The viability of the fibroblasts DF-1 cell line when cultured in hydrogel for 24 and 72 hours.

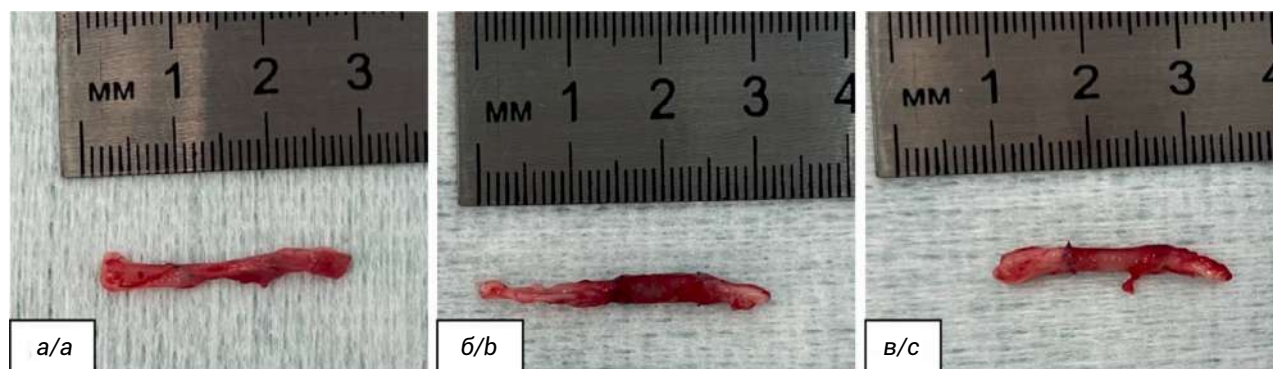


Рис. 3. Внешний вид выделенных нервов на 90-е сут эксперимента: а/а – группа № 1, б/б – группа № 2, в/в – группа № 3.

Fig. 3. Appearance of nerve explants on the 90th day of the experiment: а/а – group No. 1, б/б – group No. 2, в/в – group No. 3.

шающую способность, равновесное набухание, что свидетельствует о подходящей осмотической стабильности.

Оценка цитотоксичности гидрогеля после культивирования с линией DF-1 выявила отсутствие токсического эффекта гидрогеля на основе ВКМ на культуру человеческих фибробластов (**рис. 2**).

Добавление гидрогеля при культивировании человеческих фибробластов показало лучшую выживаемость клеток в сравнении со значениями контрольной группы, что свидетельствовало об отсутствии токсических свойств гидрогеля и возможности применения его в качестве наполнителя кондуита нерва при экспериментальном лечении повреждения периферического нерва.

Макроскопическая картина нервов, выделенных на 90-е сут эксперимента, показала успешную имплантацию: отсутствие фиброзной ткани у животных всех групп,

нечеткая визуальная граница между аутографтом, кондуитами и культиями нерва (**рис. 3**).

Иммуногистохимическая оценка исследуемых образцов аутографтов и кондуитов выявила высокий уровень экспрессии молекул MBP, ChAT и NF в проксимальном отрезке нерва у животных всех групп (**рис. 4**).

Так, у крыс группы № 2 – с кондуитом NeuraGen®, заполненным гидрогелем, КПО участков, экспрессирующих MBP, составил 85,4 [78,3; 89,3] %. При этом аналогичный показатель для ChAT составил 17,4 [14,7; 19,0] %, а для NEFL – 21,6 [17,9; 24,7] %. В группе с аутографтом показатели экспрессии MBP, ChAT, NF были значительно выше, чем показатели остальных групп. В контрольной группе площадь, занимаемая иммунореактивным продуктом в случае MBP составила 94 [87,1; 96,7] %, тогда как ChAT – 22,3 [14,7; 19,0] %, а NEFL – 33,2 [28,7; 35,8] %.

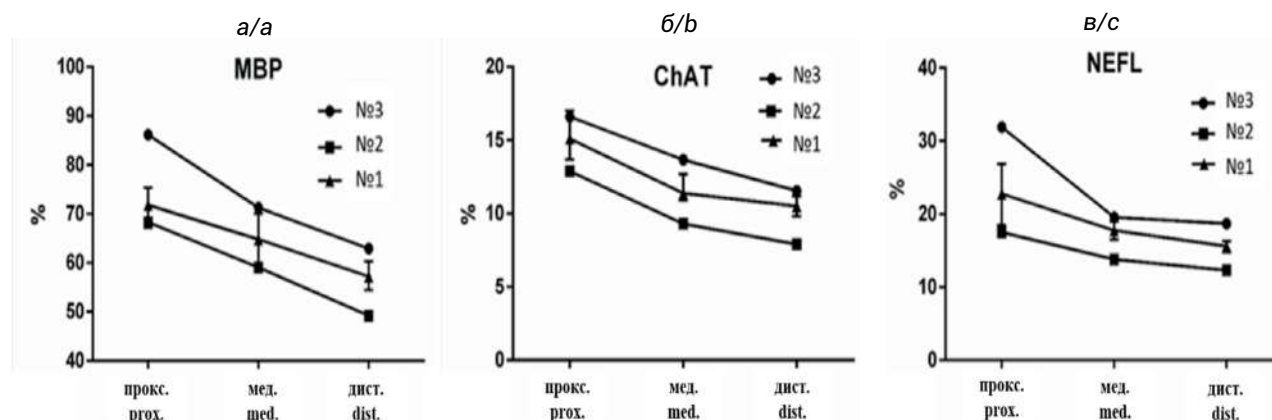


Рис. 4. Коэффициент площади окрашивания различных участков выделенных образцов нерва: а/а – основной белок миелина (MBP), б/б – холинацетилтрансфераза (ChAT), в/в – нейрофиламенты (NEFL). прокс. – проксимальный фрагмент нерва, мед. – медиальный фрагмент нерва, дист. – дистальный фрагмент нерва, № 1 – группа № 1, № 2 – группа № 2, № 3 – группа № 3.

Fig. 4. Staining area ratio of different segments of the explanted nerve samples: а/а – myelin basic protein (MBP), б/б – choline acetyltransferase (ChAT), в/в – neurofilaments (NEFL). prox. – proximal fragment of the nerve explant; med. – medial fragment of the nerve explant; dist. – distal fragment of the nerve explant, № 1 – group 1, № 2 – group 2, № 3 – group 3.

В тоже время группа с кондуитом нерва без гидрогеля имела самые низкие значения экспрессии иммуногистохимических маркеров. КПО MBP и ChAT был в 1,3 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Одновременно с этим КПО NEFL составил 19,9 [17,3; 22,6] %, что в 1,2 раза меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Анализ медиального и дистального участков нерва показал менее интенсивную экспрессию всех исследуемых белков. Сравнение КПО MBP, ChAT, NEFL между группами в медиальном отрезке нерва выявило, что эти величины были выше в контрольной группе, в частности экспрессия MBP составляла 65,3 [59,5; 71,2] %, ChAT – 11,7 [10,2; 12,9] %, а NEFL – 21,4 [19,5; 22,2] % от площади среза. Сравнение аналогичных показателей в группах с кондуитом нерва выявило, что значения площади позитивного окрашивания иммуногистохимических маркеров MBP, ChAT, NF в группе с коллагеновым кондуитом без добавления гидрогеля была меньше показателей контрольной группы в 1,2 раза для MBP ($p < 0,05$), в 1,1 раза для ChAT ($p < 0,05$) и в 1,2 раза NEFL ($p < 0,05$).

Обсуждение

Современные исследования, направленные на модификацию нервных кондуитов для повышения эффективности их применения в терапии дефектов периферических нервов, включают использование различных биологических наполнителей [14–15]. Благодаря заполнению просвета, формированию необходимой микросреды и архитектуры, такие кондуиты показывают положительные результаты. При этом использование в качестве наполнителя гидрогеля является многообещающим подходом [16].

Подбор гидрогеля является важным критерием для формирования комплексной композиции состоящей из нервного кондуита и наполнителя.

Проведенное нами экспериментальное исследование эффективности восстановления дефекта седалищного нерва при использовании нервного кондуита NeuraGen® с гидрогелем продемонстрировало схожие положительные результаты с аутографтом, что согласуется с другими экспериментальными работами. Например, D. Bousalis и соавт. подтвердили эффективность гидрогеля на основе децеллюляризованных периферических нервов крысы [17]. Использование технологии децеллюляризации для получения гидрогеля на основе ВКМ нервов позволило им получить неиммуногенный материал. Исследование *in vivo* показало, что гидрогель оказывает стимулирующее воздействие на клетки нервной ткани (астроциты, шванновские клетки), улучшая их адгезию и рост. Кроме этого, применение заполненных нервных кондуитов наполнителем на основе компонентов ВКМ оказывает положительный эффект на морфологическую структуру нервных волокон в поврежденном нерве.

В работе Z. Huang и соавт. показали, что гидрогель на основе ламинина и гиалуроновой кислоты эффективен в виде наполнителя в коллагеновом кондуите при замещении дефекта периферического нерва у крыс благодаря стимуляции роста нервных волокон, так группы, содержащие гидрогель с наибольшим количеством гиалуроновой кислоты (0,7% вес/объем), имели большее количество дистальных нервных волокон в сравнении с образцами других экспериментальных групп [18]. В исследовании морфометрическая оценка структуры

дистальных образцов нерва выявила, что группа с ауто-трансплантатом имела большую плотность и толщину нервных волокон. Оценка распределения диаметра нервных волокон у групп, участвующих в исследовании продемонстрировала, что нервные волокна диаметром менее 4 мкм преобладали у животных с имплантированными биосинтетическими нервными кондуитами, как с наполнителем, так и без него (89,3–92,8%), в отличие от группы с ауто-трансплантатом (64,2–75,9%). Сравнение образцов с нервными кондуитами между собой определило, что больший прирост нервных волокон диаметром менее 4 мкм наблюдался у нервных кондуитов с наполнителями [18].

В другой работе С. Меуер и соавт. рассматривалась эффективность модификации хитозанового нервного кондуита с помощью его заполнения шванновскими клетками в гидрогеле на основе гиалуроновой кислоты и ламинина [19]. В результате сравнения количественных показателей морфологической структуры нервных волокон всех групп было выявлено, что добавление в хитозановый нервный конduit инкапсулированных гидрогелем шванновских клеток стимулирует более эффективное функциональное восстановление, прирост аксонов и восстановление миелиновой оболочки, чем в аналогичных синтетических нервных кондуитах. Таким образом, полученные в нашем исследовании гистологические данные позволяют предположить, что использование гидрогелей на основе компонентов ВКМ в качестве наполнителя для кондуита может быть более целесообразным, чем применение полых коммерческих биополимерных кондуитов.

Заключение

Коллагеновый конduit нерва NeuraGen® продемонстрировал лучший эффект в закрытии дефекта периферического нерва при его модификации гидрогелем на основе ВКМ. Используемый гидрогель в качестве наполнителя нервного кондуита стимулировал рост нервных волокон и процессы миелинизации, что подтверждает перспективность проведения дальнейших исследований по модификации нервных кондуитов природоподобным гидрогелем для повышения биосовместимости и эффективности его применения при восстановлении повреждений периферических нервов.

Благодарность. Авторский коллектив выражает благодарность сотрудникам учебно-производственного отдела, мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, хирургу отделения сосудистой хирургии № 1 ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Р.А. Виноградову.

Литература

(п.п. 1–4; 6–8; 10; 11; 13–19 см. References)

5. Мелконян К.И., Козмай Я.А., Веревкин А.А., Русинова Т.В., Асякина А.С., Золотавина М.Л. Выбор оптимальной методики для получения различных форм биосовместимых ксенодермальных материалов. *Современные технологии в медицине*. 2022; 14(1): 34–43. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.1.04>
9. Щаницын И.Н., Иванов А.Н., Бажанов С.П., Нинель В.Г., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Стимуляция регенерации периферического нерва: современное состояние, проблемы и перспективы. *Успехи физиологических наук*. 2017; 48(3): 92–112.
12. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Лапик И.В., Шитова А.С., Краснюк И.И. Изучение осмотической активности офтальмологических гелей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018; 3(24): 30–4. EDN: xhdxml

References

1. Rajab T.K., O'Malley T.J., Tchantchaleishvili V. Decellularized scaffolds for tissue engineering: Current status and future perspective. *Artificial Organs*. 2020; 44(10): 1031–43. <https://doi.org/10.1111/aor.13701>
2. Hunsberger J., Neubert J., Wertheim J.A., Allickson J., Atala A. Bioengineering priorities on a path to ending organ shortage. *Current Stem Cell Reports*. 2016; 2: 118–27. <https://doi.org/10.1007/s40778-016-0038-4>
3. Jo Y., Hwang S.H., Jang J. Employing extracellular matrix-based tissue engineering strategies for age-dependent tissue degenerations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(17): 9367. <https://doi.org/10.3390/ijms22179367>
4. Kim Y., Ko H., Kwon I.K., Shin K. Extracellular matrix revisited: roles in tissue engineering. *International neurology journal*. 2016; 20(Suppl 1): S23. <https://doi.org/10.5213/inj.1632600.318>
5. Melkonyan K.I., Kozmai Y.A., Verevkin A.A., Rusinova T.V., Asyakina A.S., Zolotavina M.L. Selection of the optimal method for creating various forms of biocompatible xenodermal materials. *Sovremennye tehnologii v meditsine*. 2022; 14(1): 34. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.1.04> (In Russian)
6. Naahidi S., Jafari M., Logan M., Wang Y., Yuan Y., Bae H. Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications. *Biotechnology advances*. 2017; 35(5): 530–44. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.05.006>
7. Edgar L., Pu T., Porter B., Aziz J.M., Pointe C.L., Asthana A. Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation. *Journal of British Surgery*. 2020; 107(7): 793–800. <https://doi.org/10.1002/bjs.11686>
8. Harris G.M., Madigan N.N., Lancaster K.Z., Enquist L.W., Windebank A.J., Schwartz J. Nerve guidance by a decellularized fibroblast extracellular matrix. *Matrix Biology*. 2017; 60: 176–89. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.08.011>
9. Shchaniyn I.N., Ivanov A.N., Bazhanov S.P., Ninel' V.G., Puchin'yan D.M., Norokin I.A. Stimulyaciya regeneracii perifericheskogo nerva: sovremennoe sostoyanie, problemy i perspektivy. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2017; 48(3): 92–112. (In Russian)
10. Jahromi M., Razavi S., Bakhtiari A. The advances in nerve tissue engineering: From fabrication of nerve conduit to in vivo nerve regeneration assays. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2019; 13(11): 2077–100. <https://doi.org/10.1002/term.2945>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.46-53

11. Raza C., Riaz H.A., Anjum R. Repair strategies for injured peripheral nerve. *Life sciences*. 2020; 243: 117308. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117308>
12. Anurova M.N., Bahrushina E.O., Lapik I.V., Shitova A.S., Krasnyuk I.I. The study of osmotic activity of ophthalmic gels. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2018; 3(24): 30–4. EDN: xydxml
13. Cramer M.C., Badylak S.F. Extracellular matrix-based biomaterials and their influence upon cell behavior. *Annals of biomedical engineering*. 2020; 48(7): 2132–53. <https://doi.org/10.1007/s10439-019-02408-9>
14. Fornasari B.E., Carta G., Gambarotta G., Raimondo S. Natural-based biomaterials for peripheral nerve injury repair. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020; 8: 554257. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.554257>
15. Deng P., Chen F., Zhang H., Chen Y., Zhou J. Multifunctional double layer composite hydrogel conduit based on chitosan for peripheral nerve repairing. *Advanced Healthcare Materials*. 2022; 11(13): 2200115. <https://doi.org/10.1002/adhm.202200115>
16. Crook B.S., Cullen M.M., Pidgeon T.S. The role of tissue engineering and three-dimensional – filled conduits in bridging nerve gaps: a review of recent advancements. *Journal of Hand Surgery Global Online*. 2024; 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jhsg.2024.01.024>
17. Bousalis D., McCrary M.W., Vaughn N., Hlavac N., Evering A., Kolli S., et al. Decellularized peripheral nerve as an injectable delivery vehicle for neural applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2022; 10(3): 595–611. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37312>
18. Huang Z., Kankowski S., Ertekin E., Almog M., Nevo Z., Rochkind S. Modified hyaluronic acid-laminin-hydrogel as luminal filler for clinically approved hollow nerve guides in a rat critical defect size model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(12): 6554. <https://doi.org/10.3390/ijms22126554>
19. Meyer C., Wrobel S., Raimondo S., Rochkind S., Heimann C., Shahar A., et al. Peripheral nerve regeneration through hydrogel-enriched chitosan conduits containing engineered Schwann cells for drug delivery. *Cell transplantation*. 2016; 25(1): 159–82. <https://doi.org/10.3727/096368915x688010>

Сведения об авторах:

Мелконян Карина Игоревна, канд. мед. наук, доцент, зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Русинова Татьяна Викторовна, канд. биол. наук, науч. сотр. отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Асякина Алевтина Сергеевна, мл. науч. сотр., лаб. фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Чупрынин Глеб Павлович, лаборант-исследователь, лаб. фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Фоменко Александра Анатольевна, лаборант-исследователь, лаб. фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Солоп Елизавета Александровна, лаборант-исследователь, лаб. фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Никитина О.А., Колесников С.И., Марянян А.Ю., Карачева А.Н., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И.

Показатели эндогенной интоксикации в динамике беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск, Россия, ул. Тимирязева, д. 16

Введение. Эндотоксикоз – сложный патофизиологический процесс, оказывающий большое влияние на систему «мать-плацента-плод» во время беременности, и в ряде случаев сопровождающийся тканевой деструкцией. Вирус иммунодефицита человека является отягощающим фактором, который может повышать риск развития эндотоксикоза при беременности. **Цель работы** – оценить у ВИЧ-положительных женщин в динамике беременности уровень эндогенной интоксикации по содержанию в венозной крови молекул средней массы.

Методика. Оценивали уровень эндогенной интоксикации по содержанию молекул средней массы (МСМ) у беременных с ВИЧ-положительным статусом. В исследование были включены 33 женщины в возрасте от 23 до 35 лет. Показатели оценивались в 4 точках: 6-12, 18-22, 28-32, 38-40 недель беременности. В качестве материала для исследования использовали плазму крови. Уровень МСМ определяли спектрофотометрическим методом при $\lambda=238, 254, 260$ и 280 нм с последующим расчётом коэффициентов распределения ($238/260, 238/280, 280/254$). Уровень фракции МСМ выражали в у.е. оптической плотности.

Результаты. Установлено достоверное увеличение уровня МСМ при $\lambda=260$ нм и $\lambda=280$ нм на 38-40 нед. по сравнению с 28-32 нед. ($p<0,05$). Уровень МСМ 280 был выше перед родами по сравнению с 6-12 нед. беременности ($p<0,05$). Пептидно-нуклеотидный коэффициент распределения ($238/260$ нм), а также коэффициент ароматичности ($238/280$ нм) ниже на 38-40 неделе беременности по сравнению с первым триместром гестационного процесса ($p<0,05$).

Заключение. МСМ, регистрируемые при $\lambda=260$ нм и 280 нм, а также коэффициенты ароматичности и пептидно-нуклеотидный коэффициент оказались чувствительными маркерами для мониторинга уровня эндогенной интоксикации у ВИЧ-положительных беременных. Определение уровня МСМ у ВИЧ-положительных беременных может использоваться не только как показатель эндогенной интоксикации, но и как косвенный показатель избыточной генерации кислородных метаболитов и перекисного повреждения биосубстратов.

Ключевые слова: беременность разных сроков; молекулы средней массы; эндогенная интоксикация; ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Никитина О.А., Колесников С.И., Марянян А.Ю., Карачева А.Н., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И. Показатели эндогенной интоксикации в динамике беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 54–62.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.54-62

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Семёнова Н.В.; сбор и обработка материала – Протопопова Н.В., Карачева А.Н., Марянян А.Ю.; подготовка иллюстративного материала – Никитина О.А.; статистическая обработка материала – Семёнова Н.В.; написание текста – Новикова Е.А., Семёнова Н.В.; редактирование – Колесников С.И., Колесникова Л.И. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Новикова Елизавета Анатольевна, e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.54-62

Semenova N.V., Novikova E.A., Nikitina O.A., Kolesnikov S.I., Maryanyan A.Yu., Karacheva A.N., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I.

The indicators of endogenous intoxication in the dynamic of pregnancy in women with HIV infection

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, 16 Timiryazev str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

Background. Endotoxemia is a complex pathophysiological process that has a major impact on the mother-placenta-fetus system during pregnancy, and in some cases, is associated with tissue destruction. The human immunodeficiency virus is an aggravating factor that can increase the risk of endotoxemia during pregnancy. **The aim** was to assess the level of endogenous intoxication in HIV-positive women during pregnancy by the content of medium-weight molecules in venous blood.

Methods. The severity of endogenous intoxication was assessed by the content of medium-weight molecules (MSM) in pregnant women with a HIV-positive status. The study included 33 women aged 23 to 35 years. The indicators were evaluated at 4 points: 6-12, 18-22, 28-32, and 38-40 weeks of pregnancy. Blood plasma was used as the study material. The MSM content was measured by spectrophotometry at $\lambda = 238, 254, 260$, and 280 nm, followed by the calculation of the distribution coefficients (238/260, 238/280, 280/254). The MSM fraction content was expressed in optical density units.

Results. A significant increase in the MSM level was found at $\lambda = 260$ nm and $\lambda = 280$ nm at 38-40 weeks compared to 28-32 weeks ($p < 0.05$). The content of MSM280 was higher before childbirth compared to 6-12 week pregnancy ($p < 0.05$). The peptide-nucleotide distribution coefficient (238/260 nm), as well as the aromaticity coefficient (238/280 nm) were lower at 38-40 weeks of pregnancy compared with the first trimester of gestation ($p < 0.05$).

Conclusion. The MSM detected at $\lambda = 260$ nm and 280 nm, as well as the coefficients of aromaticity and the peptide-nucleotide coefficient proved to be sensitive markers for monitoring the level of endogenous intoxication in HIV-positive pregnant women. Measuring MSM in HIV-positive pregnant women can be used not only as an indicator of endogenous intoxication, but also as an indirect indicator of excessive generation of oxygen metabolites and peroxide damage to biological substrates.

Keywords: different stages of pregnancy; medium-weight molecules; endogenous intoxication; HIV infection

For citation: Semenova N.V., Novikova E.A., Nikitina O.A., Kolesnikov S.I., Maryanyan A.Yu., Karacheva A.N., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I. The indicators of endogenous intoxication in the dynamic of pregnancy in women with HIV infection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 54–62. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.54-62

Author's contribution: concept and design of the study – Semenova N.V.; collection and processing of material – Protopopova N.V., Karacheva N.V., Maryanyan A.Yu.; statistical processing – Semenova N.V.; writing the text – Novikova E.A., Semenova N.V.; editing the text – Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Elizaveta A. Novikova, e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru

Information about the authors:

Semenova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Novikova E.A., <https://orcid.org/0009-0001-1207-3309>

Nikitina O.A., <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

Kolesnikov S.I., <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Maryanyan A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>

Kolesnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 25.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Эндогенная интоксикация или эндотоксикоз – патологический процесс, характеризующийся накоплением различных метаболитических продуктов в организме [1]. Универсальным маркером данного процесса являют-

ся молекулы средней массы (МСМ), включающие в себя регуляторные пептиды, аминоксахара, многоатомные спирты, нерегуляторные олигопептиды. Состав МСМ различен и зависит от вида патологий и осложнений, а их концентрация повышается при нарастании катаболизма белков [2–4]. Средние молекулы участвуют в нарушении

микроциркуляции, углеводного и энергетического метаболизма, а также ингибируют митохондриальное дыхание и синтез ДНК. МСМ усугубляют течение процесса, становятся вторичными токсинами и могут рассматриваться в качестве прогностического критерия нарушения обменных процессов [5].

Эндотоксикоз – сложный патофизиологический процесс, оказывающий большое влияние на систему «мать-плацента-плод» во время беременности, и в ряде случаев сопровождающийся тканевой деструкцией. При беременности у женщины перестраивается гемодинамика, изменяется липидный спектр в сторону преобладания ненасыщенных жирных кислот и холестерина, что может отягощать эндогенную интоксикацию. Прогрессированию эндотоксикоза беременной способствуют гормональный дисбаланс, сахарный диабет, заболевания печени, напряжение дезинтоксикационных систем [6, 7].

Вирус иммунодефицита человека также является отягощающим фактором, который может повышать риск развития эндотоксикоза при беременности. Течение беременности и развитие плода у женщин с ВИЧ-положительным статусом существенно отличается от здоровых рожениц. Доказано, что инфекция часто становится причиной самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода [8, 9]. Одним из факторов, способствующих риску развития угрозы прерывания беременности, является окислительный стресс, который становится активным участником эндотоксикоза [10, 11]. Кроме того, нарушение свободнорадикального гомеостаза отмечается и при ВИЧ-инфекции [12] в т.ч. у беременных [13].

Сегодня считается, что МСМ могут проникать сквозь плацентарный барьер и оказывать негативное влияние на

плод, вызывая полиорганные нарушения разного характера [14]. Риск нарушения процесса формирования плода и плаценты повышается в критические периоды беременности по причине гормональной недостаточности (6–12 нед.), развития истмико-цервикальной недостаточности, а также гестационного сахарного диабета и преэклампсии (18–22 нед.), позднего гестоза, плацентарной недостаточности и преждевременной отслойки плаценты (28–32 нед.). Поэтому представляет интерес изучение уровня данных показателей в указанные временные точки. Кроме того, в третьем триместре выделен период последних недель, поскольку это время является чрезвычайно важным по причине полного завершения формирования плода. Начиная с 38-й нед., в организме беременной происходит интенсивная подготовка к предстоящим родам – количество прогестерона уменьшается, а эстрогенов возрастает [15].

Исходя из вышеизложенного, **целью** исследования явилась оценка у ВИЧ-положительных женщин в динамике беременности уровня эндогенной интоксикации по содержанию в венозной крови молекул средней массы.

Методика

В проспективное исследование были включены 33 ВИЧ-положительные беременные, наблюдавшиеся в ОГАУЗ «ИГКБ» № 8 (г. Иркутск) (**табл. 1**). Все женщины принимали антиретровирусную терапию (АРВТ). Изучаемые показатели оценивались в 4 точках гестации: 6–12, 18–22, 28–32, 38–40 недель. Критериями исключения женщин из исследования были гепатит; сахарный диабет, в т.ч. гестационный; обострение хронических заболеваний; острая респираторная вирусная инфекция; COVID-19; преэклампсия; программа экстракорпорального оплодотворения.

Таблица 1/Table 1

Основные характеристики группы

The main characteristics of the group

Характеристика Characteristic	Значение Meaning
Возраст, лет/Age, years	29,69±6,1
Паритет родов, n (%) / Birth parity, n (%)	
Первые/The first	11 (33,3)
Вторые/The second	8 (24,2)
Третьи/The third	7 (21,2)
Четвертые/The fourth	2 (6,1)
Пятые/The fifth	2 (6,1)
Выкидыш/Miscarriage	3 (9,1)
Родоразрешение, n (%) / Delivery, n (%)	
Естественное/Natural	17 (51,5)
Кесарево сечение/Caesarean section	13 (39,4)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.54-62

Результаты

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2013 г.) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка из заседания № 2 от 04.03.2021 г.). Письменное информированное согласие было получено от всех участниц.

В качестве материала для исследования использовали плазму крови, забор которой проводили утром натошак из локтевой вены в соответствии с существующими требованиями. Определение уровня МСМ при четырех величинах длины волны (238, 254, 260 и 280 нм) проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) [16]. Уровень фракции МСМ выражали в условных единицах (у.е.) оптической плотности. Также был произведен расчет коэффициентов распределения (238/260, 238/280, 280/254).

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (Stat-Soft Inc, США). Нормальность распределения непрерывных переменных проверялась тестом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и тестом Шапиро–Уилка. Данные по возрасту представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), для лабораторных показателей – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Внутригрупповые различия оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия статистических показателей считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования содержания МСМ и расчет коэффициентов распределения представлены в **табл. 2**.

Так уровень МСМ при $\lambda=260$ и 280 нм был достоверно выше на сроке 38–40 нед. по сравнению с 28–32 нед. ($p < 0,05$) (**табл. 2, рис. 1**).

Также определен статистически значимо высокий уровень МСМ при $\lambda=280$ нм на последних сроках гестации 38–40 нед. по сравнению с первым триместром ($p < 0,05$).

У женщин с ВИЧ отмечены достоверно значимо более низкие показатели коэффициентов распределения 238/260 нм и 238/280 нм в период перед родами по сравнению с началом гестационного периода (**табл. 2, рис. 2**).

Обсуждение

Полученные результаты могут свидетельствовать о начале развития эндогенной интоксикации в конце срока гестации. Полученные ранее результаты по оценке содержания среднемолекулярных пептидов в динамике неосложненной беременности показали увеличение уровня МСМ при $\lambda=280$ нм на более раннем сроке гестационного процесса – 28–32 нед. по сравнению со вторым триместром беременности, а также перед родами по сравнению с первым триместром беременности [17], что аналогично группе с ВИЧ-инфекцией в данном исследовании.

Фундаментальный механизм биохимической адаптации при акушерской патологии и нормальном физиологическом течении – изменение регуляции метаболических

Таблица 2/Table 2

Содержание МСМ и расчет коэффициентов распределения MSM content and calculation of distribution coefficients

Показатель / Indicator	6–12 нед.	18–22 нед.	28–32 нед.	38–40 нед.
МСМ 238	0,296 (0,174; 0,362)	0,228 (0,109; 0,328)	0,24 (0,109; 0,299)	0,164 (0,087; 0,338)
МСМ 254	0,17 (0,153; 0,214)	0,15 (0,129; 0,166)	0,151 (0,129; 0,194)	0,172 (0,155; 0,23)
МСМ 260	0,187 (0,163; 0,241)	0,176 (0,141; 0,194)	0,169 (0,142; 0,211)	0,204 (0,168; 0,249)*
МСМ 280	0,233 (0,21; 0,272)	0,245 (0,193; 0,283)	0,244 (0,212; 0,278)	0,281 (0,254; 0,35)*,^
238/260	1,31 (0,91; 1,93)	1,12 (0,57; 1,94)	1,03 (0,56; 1,75)	0,66 (0,51; 1,22)^
238/280	1,08 (0,74; 1,58)	0,93 (0,39; 1,58)	0,85 (0,37; 1,33)	0,57 (0,31; 1,06)^
280/254	1,25 (1,1; 1,51)	1,57 (1,12; 1,78)	1,46 (1,14; 1,76)	1,53 (1,26; 1,75)

Примечание. * – по сравнению с 28–32 нед.; ^ – по сравнению с 6–12 нед. ($p < 0,05$).

Note. * – compared to 28–32 weeks; ^ – compared to 6–12 weeks ($p < 0.05$).

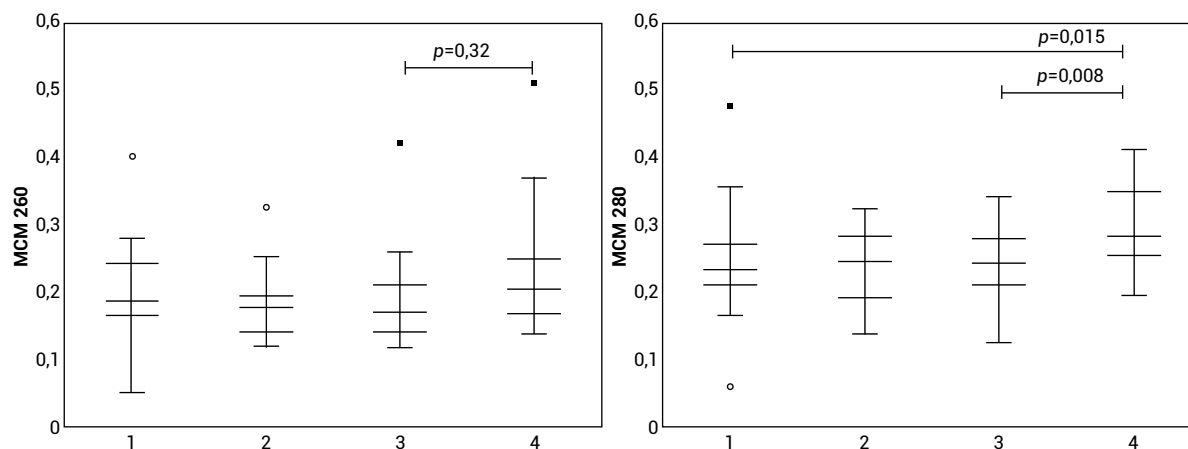
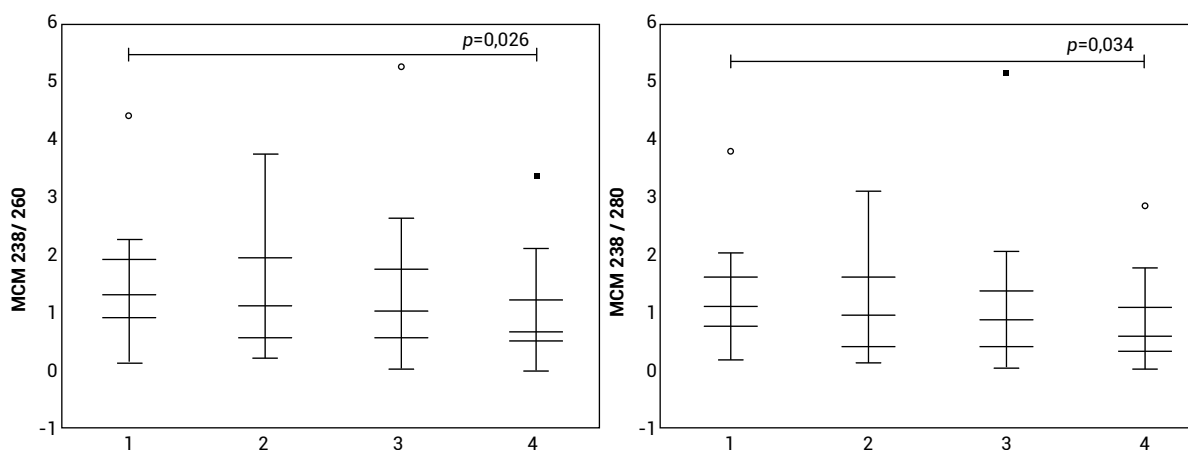
Рис. 1. Уровень МСМ при $\lambda=260$ и 280 нм.Fig. 1. The MSM level at $\lambda=260$ and 280 nm.

Рис. 2. Коэффициенты распределения 238/260 и 238/280 нм.

Fig. 2. Distribution coefficients 238/260 and 238/280 nm.

процессов в плаценте. С увеличением срока беременности происходит улучшение снабжения кислородом плода и плаценты за счет истончения плацентарной мембраны [18]. МСМ, в свою очередь, проникают через плацентарный барьер и влияют на плод. Повышение их содержания при нормальном течении беременности может указывать на рост уровня активных форм кислорода в организме, при этом увеличение уровня МСМ 280 отражает окислительную модификацию белков и высвобождение ароматических пептидов. Данная длина волны является спектром максимального поглощения света фенолами, тирозином, триптофаном, фенилаланином [19]. Что касается МСМ 260, то данный показатель отражает содержание аденозиндифосфата, аденозинмонофосфата, аденина, L-валина, L-фенилаланина, а также его связывают с окислительной модификацией иммуноглобулинов [20]. Уве-

личение значений данных показателей может свидетельствовать об усилении катаболических процессов, стимуляции свободнорадикального окисления и иммуногенеза.

При ультразвуковом исследовании беременных женщин с ВИЧ отмечают нарушения структуры плаценты, что способствует снижению ее защитной функции и проникновению через плацентарный барьер различных токсинов [21]. При исследовании плацентарной активности про- и антиоксидантных ферментов при физиологической беременности и плацентарной недостаточности было показано, что развитие дисфункции плаценты происходит на фоне дисбаланса ее редокс-статуса. Кроме того, экспрессия белков, регулирующих редокс-процессы и энергетический обмен диеноил-КоА-изомеразы, цитратсинтазы, прохитина в митохондриях при дисфункции плаценты снижена, а белка митохондриальной α -кетоглутарат-

дегидрогеназы повышена, что, по мнению исследователей имеет компенсаторное значение [22].

Известно, что ВИЧ инфицирует клетки, на поверхности которых имеется антиген CD4 – Т-хелперы, субпопуляцию Т-лимфоцитов, которым принадлежит решающая роль в клеточном иммунитете [23]. Установлено, что иммунологические изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, ведут к снижению провоспалительной активности Т-хелперов и к повышению восприимчивости ко многим инфекциям [24]. Гормональные перестройки во время беременности заключаются в увеличении уровня прогестерона, эстрадиола, кортизола, пролактина и других гормонов [25], что может увеличивать пул среднемолекулярных пептидов, а также приводить к интенсификации процессов свободно-радикального окисления [26, 27]. В свою очередь, изменения в показателях системы нейроэндокринной регуляции отмечаются и при ВИЧ-инфекции в сторону активации стресс-реализующих систем [28]. При различных состояниях, связанных с накоплением МСМ и усилением свободно-радикальных процессов, происходит активация клеток иммунной системы, вследствие чего продуцируется больше свободных радикалов, что в свою очередь приводит к накоплению среднемолекулярных пептидов.

С целью недопущения вертикальной передачи ВИЧ ребенку, врачи обязательно назначают АРВТ от 14 недель беременности, т.к. на более ранних сроках препараты имеют способность провоцировать врожденные уродства [24, 29]. Это ряд препаратов, которые весомо влияют на течение гестации и эндогенную интоксикацию в целом. АРВТ приводит к восстановлению пула иммунных клеток, что может улучшить контроль над инфекцией. Однако данные препараты в силу токсичности также могут вызывать ряд заболеваний печени в краткосрочной и долгосрочной перспективе [30], что также может влиять на уровень среднемолекулярных пептидов в крови в ходе гестации.

Эндогенная интоксикация может быть вызвана нарушением равновесия между отдельными компонентами гомеостатических процессов, а не только повышением содержания определенных веществ. С этой целью рассчитываются коэффициенты, представляющие собой дополнительную важную характеристику развития и тяжести патологических процессов.

Заключение

Таким образом, полученные результаты демонстрируют увеличение содержания отдельных фракций среднемолекулярных токсинов в группе женщин с ВИЧ-инфекцией перед родами. МСМ, регистрируемые при $\lambda=260$ нм и 280 нм, а также коэффициенты ароматичности и пептидно-нуклеотидный оказались чувствительными маркера-

ми для отслеживания уровня эндогенной интоксикации в данной группе. Определение уровня МСМ у ВИЧ-позитивных беременных может использоваться не только как показатель эндогенной интоксикации, но и как косвенный показатель избыточной генерации кислородных метаболитов и перекисного повреждения биосубстратов.

Пептидно-нуклеотидный коэффициент 238/260 нм указывает на соотношение сдвигов в содержании пептидов, а коэффициент ароматичности 238/280 нм свидетельствует о соотношении хроматофоров ароматической и неароматической природы [31]. Снижение коэффициента ароматичности у ВИЧ-позитивных беременных перед родами указывает на преимущественную активацию процессов синтеза клетками различных биологически активных соединений, способствующих развитию родовой деятельности. При этом снижение пептидно-нуклеотидного коэффициента свидетельствует о накоплении в организме продуктов метаболизма, обладающих токсическим влиянием (продукты неполного распада белков и гидрофобные токсины), что может быть следствием приема АРВТ.

Литература (п.п. 15; 27 см. References)

1. Прасмыцкий О.Т., Шматова А.А. Комплексная оценка состояния новорожденных при кесаревом сечении у женщин с поздним гестозом. *Экстренная медицина*. 2016; 5(1): 132–7.
2. Виткина Т.И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите. *Здоровье. Медицинская экология*. Наука. 2014; 56(5): 70–2.
3. Тодорико Л.Д., Еременчук И.В., Батрановская С.А., Шаповалов В.П. Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями. *Актуальная инфектология*. 2014; 5(4): 55–8.
4. Даренская М.А., Чугунова Е.В., Колесникова С.И., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Никитина О.А. и др. Показатели эндогенной интоксикации и липопероксидации в динамике лечения α -липоевой кислотой мужчин с диабетической нефропатией в стадии микроальбуминурии. *Клиническая нефрология*. 2021; 13(3): 38–43.
5. Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина П.Н. Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет*. 2022; 16(17): 106–15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115>
7. Колесников С.И., Иванов В.В., Семенюк А.В., Колесникова Л.И., Файбушева А.А., Беляев Л.Л. *Беременность и токсиканты*. Новиков В.Д., Горбачев Е.М., ред. Новосибирск: Сибирская издательская фирма «Наука»; 1986.
8. Гриц Е.С., Сидоренко В.Н., Давыдовский А.Г. Синдром эндогенной интоксикации при беременности (патогенетические механизмы и лабораторная диагностика). *Репродуктивное здоровье Беларуси*. 2009; 4: 37–51.
9. Макаров И.О., Шеманаева Т.В. Современный взгляд на ведение беременности на фоне ВИЧ-инфекции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 6(2): 31–4.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.54-62

10. Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Марьянян А.Ю., Колесникова Л.И. ВИЧ и беременность: реалии XXI века. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(2): 10-7. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220202>
11. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Болотова Ц.Ц. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010; 6-2(76): 31-3.
12. Новикова Е.А., Семёнова Н.В., Карачева А.Н., Никитина О.А., Марьянян А.Ю., Баирова Т.А. и др. Содержание продуктов липопероксидации и активность супероксиддисмутазы в крови у женщин в зависимости от уровня фосфатидилэтанола в первом триместре беременности. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9(6): 130-7. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.6.13>
13. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я. и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией. *Терапевтический архив*. 2016; 88(11): 17-21. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881117-21>
14. Никитина О.А., Марьянян А.Ю., Колесникова Л.И. Окислительный стресс при ВИЧ-инфекции и ее влияние на женскую репродуктивную систему и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020; 69(4): 61-72. <https://doi.org/10.17816/JOWD69461-72>
16. Никольская В.А., Данильченко Ю.Д., Меметова З.Н. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского Серия «Биология, химия»*. 2013; 26(1): 139-45.
17. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А., Конев С.В., Алейникова О.В. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 2: 13-7.
18. Семёнова Н.В., Никитина О.А., Новикова Е.А., Карачева А.Н., Марьянян А.Ю. и др. Показатели эндогенной интоксикации в динамике неосложненной беременности. Молекулы средней массы и продукты липопероксидации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024; 178(11): 605-9.
19. Прокопенко В.М., Павлова Н.Г., Арутюнян А.В. Прооксидантная и антиоксидантная системы в митохондриях плаценты при ее дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59(5): 56-62.
20. Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Завьялов А.А. Состояние показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого. *Вестник РАМН*. 2016; 71(4): 313-22. <https://doi.org/10.15690/vramn712>
21. Обухова Л.М., Андриянова Н.А. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови как дополнительный диагностический критерий при смертельных отравлениях наркотическими веществами. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2014; 57(6): 37-9.
22. Викторова И.Б., Нестеренко А.В., Зиминова В.Н. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (12): 8-18.
23. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Палиева Н.В., Аллилуев И.А., Ларичкин А.В. Нарушение регуляции редокс-процессов в плаценте при ее дисфункции. *Проблемы репродукции*. 2019; 25(6): 112-8. <https://doi.org/10.17116/repro201925061112>
24. Шамова А.К., Жаксалыкова Г.Е. Влияние ВИЧ-инфекции на течение беременности, исход родов и здоровье новорожденно-го и оценка мер профилактики. *Медицинский журнал Астана*. 2019; 4(102): 163-8.
25. Пирогова И.А. ВИЧ-инфекция у беременных. *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2018; 2(21): 57-61.
26. Сюсюка В.Г. Психосоциальный статус и изменения гормонального профиля беременных женщин. *Акушерство и гинекология*. 2016; 5: 76-81. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.76-81>
28. Корнакова Н.В., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Петрова В.А., Лазарева Л.М., Даренская М.А. и др. Характеристика процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у женщин с бесплодием на фоне гиперпролактинемии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007; 1(53): 78-80.
29. Генчик Е.В. Закономерности изменений в системах липопероксидации и нейроэндокринной регуляции у ВИЧ-инфицированных женщин с наличием репродуктивных нарушений. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Иркутск, 2021.
30. Чернявская О.А. Ведение беременной пациентки с маркерным иммунодефицитом и множественной сопутствующей патологией. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017; 1: 48-54. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2017-01-06>
31. Останкова Ю.В., Тотолян А.А., Давыденко В.С., Щемелев А.Н. Прогностическая оценка развития гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных лиц при антиретровирусной терапии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(8): 402-10. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-8-402-410>
32. Юдакова О.В., Григорьев Е.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространенном перитоните. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 10: 20.

References

1. Prasmytsky O.T., Shmatova A.A. Comprehensive assessment of the condition of newborns during cesarean section in women with late gestosis. *Ekstrennaya meditsina*. 2016; 5(1): 132-7. (In Russian)
2. Vitkina T.I. Medium molecules in assessing the level of endogenous intoxication in chronic non-obstructive bronchitis. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2014; 56(5): 70-2. (In Russian)
3. Todoriko L.D., Eremenchuk I.V., Batranovskaya S.A., Shapovalov V.P. Dynamics of endogenous intoxication indices in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with destructive changes. *Aktual'naya infektologiya*. 2014; 5(4): 55-8. (In Russian)
4. Darenkaya M.A., Chugunova E.V., Kolesnikova S.I., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Nikitina O.A., et al. Endogenous intoxication and lipid peroxidation indices in the dynamics of α -lipoic acid treatment in men with diabetic nephropathy at the microalbuminuria stage. *Aktual'naya infektologiya*. 2021; 13(3): 38-43. (In Russian)
5. Prokofieva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A., Sevostyanova I.V., Voronina P.N. Evaluation of endogenous intoxication based on the study of substances of medium and low molecular weight in patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet*. 2022; 16(17): 106-15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115> (In Russian)
6. Kolesnikov S.I., Ivanov V.V., Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I., Faibusheva A.A., Belyaev L.L. *Pregnancy and toxicants. [Beremennost' i toksikanty]*. Novikov V.D., Gorbachev E.M., ed. Novosibirsk: Siberian Publishing company Nauka, 1986. (In Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.54-62

7. Grits E.S., Sidorenko V.N., Davydovsky A.G. Endogenous intoxication syndrome during pregnancy (pathogenetic mechanisms and laboratory diagnostics). *Reproduktivnoe zdorov'e Belorusi*. 2009; 4: 37–51. (In Russian)
8. Makarov I.O., Shemanaeva T.V. Modern view on pregnancy management against the background of HIV infection. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2012; 6(2): 31–4. (In Russian)
9. Rashidova M.A., Sholokhov L.F., Maryanyan A.Yu., Kolesnikova L.I. HIV and pregnancy: realities of the 21st century. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2022; 42(2): 10–7. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220202> (In Russian)
10. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Osipova E.V., Dolgikh M.I., Bolotova Ts.Ts. Study of the state of the lipid peroxidation process in women of different ethnic groups with the threat of termination of pregnancy. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2010; 6-2(76): 31–3. (In Russian)
11. Novikova E.A., Semenova N.V., Karacheva A.N., Nikitina O.A., Maryanyan A.Yu., Bairova T.A., et al. Lipid peroxidation products and superoxide dismutase activity in women depending on the level of phosphatidylethanol in the first trimester of pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 6. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.6.13> (In Russian)
12. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Timofeeva E.V., Leshchenko O.Ya., et al. Evaluation of pro- and antioxidant status in women with HIV and coinfection. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88(11): 17–21. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881117-21> (In Russian)
13. Nikitina O.A., Maryanyan A.Yu., Kolesnikova L.I. Oxidative stress in HIV infection and its impact on the female reproductive system and pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2020; 69(4): 61–72. <https://doi.org/10.17816/JOWD69461-72> (In Russian)
14. Nikolskaya V.A., Danilchenko Yu.D., Memetova Z.N. Biochemical aspect of consideration of the role of medium-weight molecules in the body. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo Seriya «Biologiya, khimiya»*. 2013; 26(1): 139–45. (In Russian)
15. Parisi F., Fenizia C., Introini A., Zavatta A., Scaccabarozzi C., Biasin M., et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester. *Hum Reprod Update*. 2023; 2(6): 699–720. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad016>
16. Gavrilov VB, Bidula MM, Furmanchuk DA, Konev SV, Aleinikova O.V. Evaluation of intoxication of the body by the imbalance between accumulation and binding of toxins in blood plasma. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; 2: 13–7. (In Russian)
17. Semenova N.V., Nikitina O.A., Novikova E.A., Karacheva A.N., Maryanyan A.Yu., et al. Endogenous intoxication indicators in the dynamics of uncomplicated pregnancy. Medium-weight molecules and lipid peroxidation products. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2024; 178.11: 605–9. (In Russian)
18. Prokopenko V.M., Pavlova N.G., Arutyunyan A.V. Prooxidant and antioxidant systems in placental mitochondria during its dysfunction. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2010; 59(5): 56–62. (In Russian)
19. Belskaya L.V., Kosenok V.K., Massard J., Zavyalov A.A. The state of lipid peroxidation and endogenous intoxication indicators in patients with lung cancer. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh nauk*. 2016; 4: 313–22. <https://doi.org/10.15690/vramn712> (In Russian)
20. Obukhova L.M., Andrianova N.A. The determination of the low and medium molecular weight substances in the blood serum as the additional diagnostic criterion in the cases of lethal poisoning with narcotic drugs. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2014; 57(6): 37–9. (In Russian)
21. Viktorova I.B., Nesterenko A.V., Zimina V.N. Coinfection (HIV infection/tuberculosis) in pregnant women. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (12): 8–18. (In Russian)
22. Pogorelova T.N., Gun'ko V.O., Nikashina A.A., Paliyeva N.V., Alliluev I.A., Larichkin A.V. Dysregulation of redox processes in the placenta during its dysfunction. *Problemy reproduksii*. 2019; 25(6): 112–8. <https://doi.org/10.17116/repro201925061112> (In Russian)
23. Shamova A.K., Zhaksalykova G.E. The impact of HIV infection on the course of pregnancy, birth outcome and health of the newborn and assessment of preventive measures. *Meditsinskiy zhurnal Astana*. 2019; 4(102): 163–8. (In Russian)
24. Pirogova I.A. HIV infection in pregnant women. *Vestnik soveta molodykh uchyonnykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2018; 2(21): 57–61. (In Russian)
25. Syusyuka V.G. Psychoemotional status and changes in the hormonal profile of pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 5: 76–81. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.76-81> (In Russian)
26. Kornakova N.V., Kolesnikova L.I., Labigina A.V., Petrova V.A., Lazareva L.M., Darenskaya M.A., et al. Characteristics of lipid peroxidation processes - antioxidant protection in women with infertility against the background of hyperprolactinemia. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2007; 1(53): 78–80. (In Russian)
27. Jakovljevic B., Novakov-Mikic A., Brkic S., Bogavac M., Tomic S., Miler V. Lipid peroxidation in the first trimester of pregnancy. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(8): 1316–8. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.632038>
28. Genich E.V. Patterns of changes in the lipid peroxidation and neuroendocrine regulation systems in HIV-infected women with reproductive disorders. [Zakonovernosti izmeneniy v sistemakh lipoperoksidatsii i neyroendokrinnoy regulatsii u VICH-infitsirovannykh zhenshchin s nalichiem reproduktivnykh narusheniy]. Abstract of a dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Irkutsk, 2021; 23. (In Russian)
29. Chernyavskaya O.A. Management of a pregnant patient with marker immunodeficiency and multiple concomitant pathology. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017; 1: 48–54. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2017-01-06> (In Russian)
30. Ostankova Yu.V., Totolyan A.A., Davydenko V.S., Shchemelev A.N. Prognostic assessment of the development of hepatotoxicity in HIV-infected individuals during antiretroviral therapy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2024; 69(8): 402–10. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-8-402-410> (In Russian)
31. Yudakova O.V., Grigoriev E.V. Intensity of lipid peroxidation and antioxidant activity, level of medium-weight molecules as indicators of endogenous intoxication in widespread peritonitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; 10: 20. (In Russian)

Сведения об авторах:

Семёнова Наталья Викторовна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ;

Новикова Елизавета Анатольевна, мл. науч. сотр., лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ,

e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru;

Никитина Ольга Андреевна, канд. биол. наук, науч. сотр., лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ;

Колесников Сергей Иванович, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, гл. науч. сотр. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ;

Марьянн Анаит Юрьевна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр., лаб. социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ;

Карачева Анастасия Николаевна, аспирант ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ;

Протопопова Наталья Владимировна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИГМАПО, зам. гл. вр. ОГАУЗ «ИГКБ» № 8;

Колесникова Любовь Ильинична, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, науч. руководитель ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.63-69

© Сущенко Р.А., Панченко А.С., 2025

УДК 616-053.3

Сущенко Р.А.¹, Панченко А.С.²

Роль показателей фосфорно-кальциевого обмена в патогенезе кефалогематом у новорожденных

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, Чита, Россия, ул. Горького, 39-А;²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, ул. Литовская, д. 2

Введение. Особым видом осложнения при кефалогематомах является патологическое ремоделирование костей свода черепа. Проследить динамику изменений костной ткани при кефалогематомах можно основываясь на определении показателей фосфорно-кальциевого метаболизма в крови у новорожденных. **Цель** исследования – определить уровень показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке венозной крови у пациентов периода новорожденности с кефалогематомами, оценить динамику локальных костных изменений в проекции кефалогематомы.

Методика. Под наблюдением находилось 90 детей периода новорожденности, 30 – с кефалогематомами средних и больших размеров (выполняли пункцию кефалогематомы), 30 – с кефалогематомами малых размеров (пункцию не выполняли) и 30 – здоровые дети. Уровень показателей фосфорно-кальциевого обмена определяли методом фотометрии на анализаторе Indiko с использованием наборов ThermoFisher Scientific Inc. Для регистрации локальных костных изменений применяли ультрасонографию и локальную краниометрию.

Результаты. Установлено, что на 10-е и 28-е сутки уровень общего кальция у пациентов с кефалогематомами средних и больших размеров был в 1,40–1,46 раза ниже, чем в группе контроля. Снижение уровня кальция в крови у пациентов со средними и большими объемами кефалогематом не сопровождалось компенсаторным повышением уровня паратиреоидного гормона, и проявлялось более выраженным локальным остеолитическим процессом в проекции кровоизлияния.

Заключение. Репарация при кефалогематомах сопровождается локальными костными изменениями, зависящими от обмена кальция. Изменение показателей фосфорно-кальциевого обмена может отражать динамику локального патологического ремоделирования костей черепа при поднадкостничном кровоизлиянии.

Ключевые слова: кефалогематома; новорожденный; оссификация; остеолитизис; фосфорно-кальциевый обмен

Для цитирования: Сущенко Р.А., Панченко А.С. Роль показателей фосфорно-кальциевого обмена в патогенезе кефалогематом у новорожденных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 63–69.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.63-69

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Панченко А.С., Сущенко Р.А.; сбор материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала, написание текста – Сущенко Р.А.; редактирование текста – Панченко А.С.; обсуждение окончательной версии статьи – Панченко А.С., Сущенко Р.А. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Сущенко Руслан Алексеевич, e-mail: ruslansushko@bk.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.09.2024

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Sushchenko R.A.¹, Panchenko A.S.²

The role of calcium and phosphorus metabolism in the pathogenesis of newborn cephalohematoma

¹Chita State Medical Academy, 39-A Gorky Str., Chita, 672000, Russian Federation;²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation

Background. A special type of complication in cephalohematomas is pathological cranial vault remodeling. It is possible to trace the dynamics of bone tissue changes in cephalohematomas based on measuring the indexes of calcium and phosphorus metabolism in the blood of newborns. **Aim.** To measure the serum concentration of calcium and phos-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.63-69

phorus metabolism indexes in neonatal patients with cephalohematomas and to evaluate the dynamics of local bone changes in the projection of cephalohematoma.

Methods. The study included 90 infants observed during the newborn period; 30 of them had medium and large cephalohematomas (punctured); 30 had small cephalohematomas (not punctured); and 30 healthy infants. The concentration of calcium and phosphorus metabolism indexes was measured photometrically with an Indiko analyzer using ThermoFisher Scientific Inc. kits. Ultrasonography and local craniometry were used to record local bone changes.

Results. On days 10 and 28, the total calcium concentration in patients with medium and large cephalohematomas was 28.6–31.5% lower than in the control group. The decrease in blood calcium in patients with medium- and large-volume cephalohematomas was not associated with a compensatory increase in parathyroid hormone and was evident in a more pronounced local osteolytic process in the projection of hemorrhage.

Conclusion. Resolution of cephalohematomas is accompanied by local bone changes that depend on calcium metabolism. Changes in the parameters of calcium and phosphorus metabolism may reflect the dynamics of local pathological cranial bone remodeling during subperiosteal hemorrhage.

Keywords: cephalohematoma; newborn; ossification; osteolysis; calcium and phosphorus metabolism

For citation: Sushchenko R.A., Panchenko A.S. The role of calcium and phosphorus metabolism in the pathogenesis of newborn cephalohematoma for reconstruction. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 63–69. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.63-69

Author's contribution: concept and design of the study – Panchenko A.S., Sushchenko R.A.; collection of material, analysis and interpretation of data, statistical data processing, preparation of illustrative material, writing the text – Sushchenko R.A.; editing the text – Panchenko A.S.; discussion of the final version of the article – Panchenko A.S., Sushchenko R.A. Approval of the final version of the article – all authors.

For correspondence: **Ruslan A. Sushchenko**, assistant of the Department of Hospital Surgery with a course of pediatric surgery at the Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: ruslansushko@bk.ru

Information about the authors:

Sushchenko R.A., <https://orcid.org/0009-0004-8050-0159>

Panchenko A.S., <https://orcid.org/0000-0003-2313-3941>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 04.09.2024

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Кефалогематома представляет собой поднадкостничное кровоизлияние, возникающее в результате механического повреждения головы новорожденного в ходе родов [1]. Встречаемость кефалогематом у новорожденных по данным литературы варьирует и составляет от 0,2% до 10% случаев [2]. При формировании поднадкостничного кровоизлияния происходит сепарация остеосинтетической ткани от костей свода черепа. В ходе репаративного процесса кефалогематома подвергается спонтанной резорбции в течение короткого времени, однако может наблюдаться ее длительная персистенция с развитием остеогенных осложнений [3]. Отслойка остеоактивной ткани от подлежащей кости в условиях длительно существующего поднадкостничного кровоизлияния приводит к нарушению репарации и последующей оксификации кефалогематомы [4]. Частота оксификации поднадкостничного кровоизлияния составляет от 2% до 5% [5]. Процесс оксификации протекает по заведомо патологическому пути и сопровождается патологической перестройкой костей

свода черепа [6]. В ходе патологического ремоделирования костей черепа при кефалогематомах могут наблюдаться как локальные гиперпластические изменения, так и явления остеолитизиса [6, 7]. Имеются данные, свидетельствующие о неопределенности хода патологического процесса, при котором одновременно могут сочетаться как явления оксификации, так и явления остеолитизиса [5, 8]. Широко известно, что темпы формирования костной ткани и ее минерализация напрямую зависят от фосфорно-кальциевого обмена, регулируемого витамином D. Данное обстоятельство позволяет предположить, что скорость кальцификации надкостницы и динамика локальной перестройки костей свода черепа при кефалогематомах будут зависеть от показателей фосфорно-кальциевого обмена. Изучение показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке венозной крови у новорожденных с кефалогематомами и регистрация локальных костных изменений черепа стало основой нашего исследования.

Цель исследования – определить уровень показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке венозной крови у пациентов периода новорожденности с кефалогематомами.

матомами, оценить динамику локальных костных изменений в проекции кефалогематомы.

Методика

В исследовании приняло участие 90 детей периода новорожденности. Первую группу исследования ($n=30$) составили новорожденные с кефалогематомами средних (5–8 см в диаметре) и больших размеров (более 8 см). Новорожденным первой группы выполняли отсроченное пункционное лечение кефалогематом на 10-е сутки жизни. Вторую группу наблюдения ($n=30$) составили пациенты с кефалогематомами малых размеров (до 5 см). Пациентам второй группы пункцию не выполняли. Контрольная группа ($n=30$) была сформирована из здоровых новорожденных. Новорожденным первой и второй групп выполняли двукратно лабораторное и инструментальное обследование на 10-е и 28-е сут жизни. В контрольной группе обследование проводили однократно. В каждом случае получено добровольное информированное согласие у законного представителя ребенка. Исследование было проведено с учетом требований локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России и в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г.

Критерии включения: доношенные новорожденные (срок гестации 37–41 неделя), отсутствие противопоказаний к инвазивному обследованию и лечению, наличие кефалогематомы, согласие законного представителя. Критерии исключения: недоношенность, наличие врожденных аномалий развития костно-суставной системы или перинатальной травмы костей (переломов), противопоказаний к проведению инвазивных манипуляций.

Лабораторное исследование включало определение концентрации в сыворотке венозной крови новорожденных общего кальция (Са), неорганического фосфора (Р), щелочной фосфатазы (ЩФ), витамина D и паратиреоидного гормона (ПТГ). Забор венозной крови осуществляли в утренние часы перед приемом пищи и до проведения пункционного хирургического лечения (на 10-е сут) у пациентов со средними и большими объемами кефалогематомы. Уровень показателей фосфорно-кальциевого обмена определяли методом фотометрии на биохимическом анализаторе Indiko (ThermoFisher Scientific, США) с использованием наборов ThermoFisher Scientific Inc. (США).

Инструментальное обследование включало динамическое измерение величины деформации кости в проекции кефалогематомы. Для регистрации локальных костных изменений применяли ультрасонографию [1] (Voluson E6 GE, США) и локальную крианиометрию.

Статистический анализ проводили на основании рекомендаций Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и руководства «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (SAMPL)» [9]. Нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные имели распределение отличное от нормального и были описаны с применением медианы (Me) и перцентилей (25; 75). Для оценки равенства медиан, полученных количественных показателей применяли однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса (H), при $p<0,05$ различия считали значимыми. При наличии статистически значимой разницы между группами, выполняли попарное сравнение показателей с использованием критерия Манна – Уитни (U) и поправки Бонферрони. Оценку значимости динамических изменений показателей осуществляли с использованием теста Вилкоксона (Т-критерий преобразован в величину Z (Z-score)). Корреляционный анализ проводили путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена и определения уровня его значимости. Статистическую значимость принимали при $p<0,05$. Для статистического анализа использовался пакет программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corporation, США).

Результаты

На 10-е сутки исследования у пациентов со средними и большими объемами кефалогематом уровень Са в сыворотке венозной крови был в 1,4 (1,24; 1,56) раза ниже, чем в контрольной группе ($U=38,5$, $p<0,001$) и находился на нижней предельной границе референсного интервала. У пациентов с малыми объемами поднадкостничного кровоизлияния аналогичный показатель статистически отличался от группы контроля, но не выходил за рамки возрастных физиологических значений. На 28-е сут исследования уровень общего кальция у пациентов первой группы был ниже в 1,46 (1,27; 1,60) раза в сравнении с показателями контрольной группы ($U=65,5$, $p<0,001$). Во второй группе концентрация общего кальция была в 1,37 (1,16; 1,51) раза меньше, чем у новорожденных из группы контроля ($U=143,5$, $p<0,001$).

Концентрация неорганического Р в сыворотке венозной крови у пациентов первой и второй групп (в равной степени) была выше в 1,07 раза по отношению к группе контроля на 10-е сут исследования, но показатели не выходили за пределы возрастного референсного интервала. На 28-е сут исследования статистически значимых различий в концентрации Р между исследуемыми группами не отмечено.

Значимых различий между группами по уровню ЩФ на 10-е сут исследования не выявлено. На 28-е сут кон-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.63-69

центрация ЩФ у пациентов с кефалогематомами малых размеров была в 1,43 (1,18; 1,69) раза выше, чем в группе контроля, но не выходила за границы нормальных физиологических значений. В динамике на 28-е сут отмечалось увеличение концентрации щелочной фосфатазы у пациентов первой ($Z = -3,4$, $p = 0,001$) и второй ($Z = -4,66$, $p < 0,001$) групп исследования.

Уровень витамина D в сыворотке венозной крови у новорожденных соответствовал нормальным значениям во всех исследуемых группах на 10-е и 28-е сут исследования.

Отмечено, что на 10-е сутки исследования концентрация ПТГ в группе с малым размером кефалогематом была в 2,21 (1,24; 2,58) раза ниже, чем в контрольной груп-

пе, но при этом соответствовала значениям референсного интервала. Статистически значимых отличий в концентрации ПТГ между исследуемыми группами на 28-е сут не выявлено. В динамике у пациентов с малыми объемами кровоизлияния выявлено увеличение концентрации ПТГ в сыворотке крови к 28-м сут наблюдения ($Z = -3,98$, $p < 0,001$). Результаты исследования показателей фосфорно-кальциевого обмена приведены в **таблице 1**.

При оценке краниометрических показателей на 10-е и 28-е сут отмечены статистически значимые различия величины деформации кости в проекции кефалогематомы между первой и второй группами исследования (отрицательные значения указывают на пролабирование костной пластинки по направлению к внутреннему простран-

Таблица 1/Table 1

Сравнение показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке крови у новорожденных с кефалогематомами
Comparison of indicators of phosphorus-calcium metabolism in blood serum in newborns with cephalohematomas

Показатель/ Indicator	Период исследования (сутки)/ Study period (day of life)	Группы исследования/ Study groups			Тестовая статистика/ Test statistics df=2
		Контроль/Control n=30	Группа 1/Group 1 n=30	Группа 2/Group 2 n=30	
Общий Са (ммоль/л)/ Calcium total (mmol/l)	10	2,7 (2,67; 2,75)	1,92 (1,76; 2,14)	2,26 (1,99; 2,41)	H=39,17, p<0,001
	28		1,84 (1,71; 2,1)	1,96 (1,82; 2,3)	H=36,07, p<0,001
Динамические изменения/ Dynamic changes			Z= -0,35; p=0,72	Z= -0,59; p=0,56	Z-score
Фосфор (ммоль/л)/ Inorganic Phosphorus (mmol/l)	10	1,77 (1,73; 1,83)	1,91 (1,86; 1,96)	1,91 (1,84; 2,0)	H=14,81, p=0,001
	28		1,9 (1,79; 1,98)	1,85 (1,75; 1,92)	H=5,89, p=0,06
Динамические изменения/ Dynamic changes			Z= -0,47; p=0,63	Z= -1,64; p=0,10	Z-score
Щелочная фосфатаза (Ед/л)/ Alkaline phosphatase (U/l)	10	171,0 (165,5; 192,9)	164,0 (155,7; 204,5)	178,0 (171,8; 219,2)	H=1,58, p=0,45
	28		229,0 (201,3; 279,0)	245,0 (229,2; 281,0)	H=17,59, p<0,001
Динамические изменения/ Dynamic changes			Z= -3,4; p=0,001	Z= -4,66; p<0,001	Z-score
Витамин D (нг/мл)/ Vitamin D (ng/ml)	10	64,3 (57,5; 67,2)	46,6 (41,5; 58,4)	54,6 (48,8; 67,2)	H=7,12, p=0,02
	28		49,8 (43,4; 58,4)	45,5 (41,9; 54,9)	H=14,69, p=0,001
Динамические изменения/ Dynamic changes			Z= -0,24; p=0,81	Z= -1,99; p=0,047	Z-score
Паратгормон (пг/мл)/ Parathyroid hormone (pg/ml)	10	37,9 (35,1; 43,9)	28,3 (27,1; 226,1)	17,1 (17,0; 43,8)	H=13,19, p=0,001
	28		33,6 (25,9; 145,7)	44,8 (36,4; 82,4)	H=0,43, p=0,80
Динамические изменения/ Dynamic changes			Z= -1,18; p=0,23	Z= -3,98; p<0,001	Z-score

Примечание. Показатели представлены медианой Me [25; 75], H – критерий Краскела–Уоллиса (значимость при $p < 0,05$).

Note. The indicators are presented as median Me [25; 75], H – Kruskal–Wallis test (significance at $p < 0.05$).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.63-69

ству черепа, положительные значения на протуберацию костной пластинки в результате оссификации гематомы). На 10-е сут у новорожденных со средними и большими объемами кефалогематом величина остеолитического провисания кости была в $-3,0$ ($-4,4$; $-1,0$) раза больше, чем в группе с малыми объемами кровоизлияния ($U=244,0$, $p=0,002$). На 28-е сут величина деформации кости в проекции кефалогематомы у новорожденных с малым объемом кровоизлияния превышала в $5,0$ ($1,6$; $6,9$) раз показатели группы пациентов получивших отсроченное пункционное лечение ($U=199,5$, $p=0,001$). В динамике у новорожденных получивших отсроченное пункционное лечение отмечено уменьшение показателей остеолитического провисания к 28-м сут жизни с обратным восстановлением конфигурации черепа ($Z=-4,42$, $p<0,001$). При этом в группе с малыми объемами кровоизлияния регистрировалось увеличение деформации костной пластинки в проекции кефалогематомы к 28-м сут за счет оссификации остаточного объема кровоизлияния ($Z=-4,46$, $p<0,001$). Результаты локальных костных изменений в проекции кефалогематомы приведены в **таблице 2**.

Установлена прямая умеренная корреляционная связь между уровнем общего кальция в сыворотке венозной крови и величиной деформации кости в проекции кефалогематомы ($\rho=0,36$, $p<0,001$) на 10-е сут исследования.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования мы выявили, что уровень общего кальция в сыворотке венозной крови у пациентов с кефалогематомами средних и больших размеров был снижен в обеих временных контрольных точках исследования. При этом концентрация общего Са на 10-е сут исследования находилась на нижней границе референсного интервала, а на 28-е сут регистрировались явления

гипокальциемии. Уровень Са в сыворотке крови является одной из важных констант необходимых для поддержания гомеостаза и наименее подвержен колебаниям концентрации [10, 11]. Основным депо Са в организме является гидроксипатит костной ткани [12]. Увеличение минеральной плотности костной ткани происходит между 32-й и 36-й неделями внутриутробного развития и достигает необходимых показателей для поддержания стабильного гомеостаза к моменту рождения [10, 11, 13]. Учитывая отсутствие в нашем исследовании недоношенных детей, недостаточная минерализация костной ткани при рождении как одна из причин гипокальциемии была исключена. Таким образом, снижение уровня Са на 10-е сут наблюдения у доношенных новорожденных с большими объемами поднадкостничного кровоизлияния можно рассматривать как предиктор длительной гипокальциемии.

Снижение уровня Са в сыворотке венозной крови до субнормальных значений у пациентов со средними и большими объемами поднадкостничного кровоизлияния сопровождалось более выраженными локальными остеолитическими изменениями костей свода черепа в проекции кефалогематомы на 10-е сут исследования. О наличии изменения плотности костной ткани в пределах кефалогематомы у пациентов с дефицитом Са можно судить по наличию пролабирования и обратного восстановления конфигурации костной пластинки после устранения (путем пункционного удаления содержимого гематомы) локального компрессионного фактора. Локальный остеолитический процесс в условиях гипокальциемии можно объяснить ПТГ-опосредованным увеличением активности остеокластов за счет повышенной секреции RANKL (ligand of receptor of nuclear factor κ B) и MCF1 (macrophages colony-stimulating factor 1) при реализации местного воспалительного процесса в результате альтерации [14]. В то же

Таблица 2/Table 2

Оценка локальной деформации черепа в проекции кефалогематомы у новорожденных и ее изменения в динамике

Assessment of local deformation of the skull in the projection of cephalohematoma in newborns and its changes in dynamics

Показатель/ Indicator	Период исследования (сутки)/ Study period (day of life)	Группы исследования/ Study groups			Тестовая статистика/ Test statistics df=2
		Контроль/Control n=30	Группа 1/Group 1 n=30	Группа 2/Group 2 n=30	
Локальная деформация кости в проек- ции кефалогематомы (мм)/ Local bone deformation of the skull (mm)	10	0,0	-3,0 (-4,4; -1,7)	0,0 (-1,7; 0,0)	H=33,14, p<0,001
	28		0,0 (0,0; 2,2)	5,0 (3,6; 6,9)	H=35,97, p<0,001
Динамические изменения/ Dynamic changes			Z=-4,42; p<0,001	Z=-4,46; p<0,001	Z-score

Примечание. Показатели представлены медианой Me [25; 75], H – критерий Краскела–Уоллиса (значимость при $p<0,05$).

Note. The indicators are presented as median Me [25; 75], H – Kruskal–Wallis test (significance at $p<0.05$).

время пролабирование костной пластинки в пределах кефалогематомы по направлению к внутреннему пространству черепа у пациентов с малым объемом кефалогематомы и нормальными показателями уровня Са на 10-е сут проявлялось в минимальной степени.

Поддержание стабильного уровня Са в крови зависит от процессов ремоделирования костной ткани, абсорбции кальция и его элиминации из организма и регулируется с участием ПТГ и витамина D. Регуляция уровня Са с помощью ПТГ подчиняется принципу отрицательной обратной связи. Снижение концентрации общего Са в крови должно сопровождаться увеличением секреции ПТГ с увеличением реабсорбции кальция в канальцах почек, элиминацией фосфатов и повышением активности ренальной α -гидроксилазы [15, 16]. Однако в нашем исследовании мы отметили, что физиологический принцип регуляции обмена Са с повышением уровня паратгормона был реализован только у пациентов с малым объемом поднадкостничного кровоизлияния на 28-е сут исследования. Так, умеренное снижение уровня Са на 28-е сут исследования у пациентов с кефалогематомами малых размеров сопровождалось стимуляцией секреции паратгормона с целью сохранения гомеостаза. Отмечено, что у пациентов, имеющих малые объемы кефалогематомы, к 28-м сут исследования в большей степени были выражены явления оссификации остаточного объема кровоизлияния в виде протуберации костной пластинки в зоне сепарации надкостницы. Существуют данные, указывающие на активацию процесса остеобразования циклическим изменением концентрации ПТГ, в то время как статично высокая концентрация в крови паратгормона стимулирует резорбцию кости с высвобождением Са [14, 15]. Можно предположить, что циклические колебания уровня ПТГ у пациентов с малым объемом поднадкостничного кровоизлияния могут способствовать ранней оссификации кефалогематомы.

У новорожденных с кефалогематомами средних и больших размеров, при наличии постоянного дефицита уровня Са, повышения уровня ПТГ не наблюдалось. К 28-м сут наблюдения восстановления уровня Са в сыворотке крови за счет компенсаторных механизмов не происходило, гипокальциемия сохранялась. Данный патофизиологический механизм можно попытаться объяснить нарушением сигнальных механизмов регуляции активности кальций-чувствительного рецептора парацитовидных желез и тубулярного аппарата почек, опосредованных повышением синтеза инозитолтрифосфата в чувствительных клетках. Повышение уровня инозитолтрифосфата внутри клетки сопровождается задержкой слияния секреторных гранул, содержащих ПТГ с мембраной клетки, способствуя снижению выработки паратгормона и ингибированию

обратной реабсорбции Са почками [17–19]. При этом достаточная концентрация витамина D в сыворотке венозной крови у пациентов с остеолитическими изменениями при кефалогематомах и гипокальциемией существенно не влияла на уровень Са в крови.

Наименее постоянной величиной в фосфорно-кальциевом обмене у новорожденных является ЩФ [19]. Уровень ЩФ в сыворотке крови у новорожденных во всех временных контрольных точках наблюдения соответствовал нормальным физиологическим значениям, а увеличение концентрации на 28-е сут расценено как физиологическое изменение, связанное с усилением костного метаболизма в процессе роста ребенка.

Заключение

Репарация при кефалогематомах сопровождается локальными костными изменениями, зависящими от обмена кальция. Изменение показателей фосфорно-кальциевого обмена может отражать динамику локального патологического ремоделирования костей черепа при поднадкостничном кровоизлиянии. Определение уровня показателей фосфорно-кальциевого обмена в крови у новорожденных позволяет эффективно оценивать динамику локальных костных изменений в проекции кефалогематомы и своевременно осуществлять коррекцию лечения.

Литература

(п.п. 3; 4; 7; 8; 19 см. References)

- Иова А.С. Особенности ведения новорождённых с кефалогематомой: индивидуализированный подход и минимальная инвазивность. *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология*. 2020; 3–4(70–72): 101–5.
- Киосов А.Ф., Галиаскарова А.Р. Факторы риска и клинические особенности формирования кефалогематом у новорожденных детей. *Уральский медицинский журнал*. 2019; 15(183): 23–7. <https://doi.org/10.25694/urmj.2019.15.07>
- Киосов А.Ф. Кефалогематомы у детей. *Лечащий врач*. 2019; 10: 52–5. <https://doi.org/10.26295/OS.2019.61.42.010>
- Мирсадыков Д.А., Минозов А.М., Абдумажитова М.М., Махмаев Т.И. Вариант эволюции кальцифицированной кефалогематомы. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2010; 2(24): 50–7.
- Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком): Учебное пособие. М.: Логосфера; 2022.
- Лебедева О.В., Черкасов Н.С., Черемина Н.И. Диагностика остеопении у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Астраханский медицинский журнал*. 2015; 10(1): 78–84.
- Климов Л.Ю., Петросян М.А., Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Атанесян Р.А., Бобрышев Д.В. и др. Гиповитаминоз D и остеопения у недоношенных детей: факторы риска и механизмы формирования. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16(2): 215–21. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16051>
- Папиз С.В. Гиперкальциемия у детей. *Нефрология*. 2020; 24(2): 42–51. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.63-69

13. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М., Колесниченко Т.В. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей. *Практическая медицина*. 2009; 7(39): 9–12.
14. Воронцова М.В., Кулебякин К.Ю., Маказан Н.В., Созаева Л.С., Тюрин-Кузьмин П.А. Паратиреоидный гормон в регуляции процессов роста и резорбции кости в норме и патологии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76(5): 506–17. <https://doi.org/10.15690/vramn1440>
15. Архипова Н.Н. Роль тиреокальцитонина и паратиреоидного гормона в сохранении фосфатно-кальциевого гомеостаза. *Практическая Медицина*. 2008; 3(27): 25–7.
16. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Верисокина Н.Е., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(3): 51–8. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-51-58>
17. Мармалюк Д.А., Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Роль кальций-чувствительного рецептора в регуляции синтеза паратиреоидного гормона в норме и при патологии. *Остеопороз и остеопатии*. 2023; 26(3): 25–32. <https://doi.org/10.14341/osteo13142>
18. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения. *Эндокринная хирургия*. 2017; 11(2): 70–80. <https://doi.org/10.14341/serg2017270-80>
7. Kopacz A., Nagy L., Demke J. Bilateral cephalohematoma with sagittal synostosis and scaphocephaly. *J Craniofac Surg*. 2020; 31(3): e260–e261. <https://doi.org/10.1097/scs.00000000000006223>
8. Wong C.H., Foo C.L., Seow W.T. Calcified cephalohematoma: classification, indications for surgery and techniques. *J Craniofac Surg*. 2006; 17(5): 970–9. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000229552.82081.de>
9. Mudrov V.A. *Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language): Tutorial. [Algoritmy statisticheskogo analiza dannykh biomeditsinskikh issledovaniy s pomoshch'yu paketa programm SPSS (dostupnym yazykom)]*: Uchebnoe posobie. Moscow: Logosfera; 2022. (in Russian)
10. Lebedeva O.V., Cherkasov N.S., Cheremina N.I. Diagnosis of osteopenia in children with very low and extremely low birth weight. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 10(1): 78–84. (in Russian)
11. Klimov L.Y., Petrosyan M.A., Verisokina N.E., Kuryaninova V.A., Atanesyan R.A., Bobryshev D.V., et al. Hypovitaminosis D and osteopenia of preterm infants: risk factors and mechanisms of formation. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2021; 16(2): 215–21. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16051> (in Russian)
12. Papizh S.V. Hypercalcemia in children. *Nefrologiya*. 2020; 24(2): 42–51. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51> (in Russian)
13. Mal'cev S.V., Arhipova N.N., Shakirova E.M., Kolesnichenko T.V. Features of phosphate-calcium metabolism at newborns and premature newborns. *Prakticheskaya meditsina*. 2009; 7(39): 9–12. (in Russian)
14. Voroncova M.V., Kulebyakin K.Y., Makazan N.V., Sozaeva L.S., Tyurin-Kuz'min P.A. Parathyroid hormone in the regulation of bone growth and resorption in health and disease. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2021; 76(5): 506–17. <https://doi.org/10.15690/vramn1440> (in Russian)
15. Arhipova N.N. The role of thyrocalcitonin and parathyroid hormone in maintaining calcium-phosphate homeostasis. *Prakticheskaya Meditsina*. 2008; 3(27): 25–7. (in Russian)
16. Zaharova I.N., Klimov L.Y., Kas'yanova A.N., Verisokina N.E., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., et al. The parathyroid hormone level and its correlation with the supply of vitamin D in early childhood. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(3): 51–8. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-51-58> (in Russian)
17. Marmalyuk D.A., Runova G.E., Fadeev V.V. The role of the calcium-sensing receptor in the regulation of parathyroid hormone secretion in physiology and in calcitropic diseases. *Osteoporoz i osteopatii*. 2023; 26(3): 25–32. <https://doi.org/10.14341/osteo13142> (in Russian)
18. Grebennikova T.A., Belaya Z.E., Mel'nichenko G.A. Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2017; 11(2): 70–80. <https://doi.org/10.14341/serg2017270-80> (in Russian)
19. Pasieka J.L., Wentworth K., Yeo C.T., Cremers S., Dempster D., Fukumoto S., et al. Etiology and pathophysiology of hypoparathyroidism: a narrative review. *J Bone Miner Res*. 2022; 37(12): 2586–601. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4714>

References

1. Iova A.S. Peculiarities of care of newborns with cephalohematomas: individualized approach and minimal invasiveness. *StatusPraesens. Pediatria i neonatologia*. 2020; 3–4(70–72): 101–5. (in Russian)
2. Kiosov A.F., Galiaskarova A.R. Risk factors and clinical features of the formation of cephalohematoma in newborns. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 15(183): 23–7. <https://doi.org/10.25694/urmj.2019.15.07> (in Russian)
3. Üçer M., Taçyıldız A.E., Aydın I., Akkoyun K.N., Işık S. Observational case analysis of neonates with large cephalohematoma. *Cureus*. 2021; 13(4): e14415. <https://doi.org/10.7759/cureus.14415>
4. Ulma R.M., Sacks G., Rodoni B.M., Duncan A., Buchman A.T., Buchman B.C., et al. Management of calcified cephalohematoma of infancy: the university of michigan 25-year experience. *Plast Reconstr Surg*. 2021; 148(2): 409–17. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000008199>
5. Kiosov A.F. Cephalohematomas in children. *Lechashchiy vrach*. 2019; 10: 52–5. <https://doi.org/10.26295/OS.2019.61.42.010> (in Russian)
6. Mirsadykov D.A., Minozhov A.M., Abdumazhitova M.M., Mahmaev T.J. Variants of evolution calcified cephalohematoma. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2010; 2(24): 50–7. (in Russian)

Сведения об авторах:

Суценко Руслан Алексеевич, ассистент каф. госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: ruslansushko@bk.ru;

Панченко Александра Сергеевна, доктор мед. наук, проф. каф. неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sashawomen18@mail.ru

Хакимов А.Р.¹, Фёдорова А.М.², Лебедева А.И.¹**Морфометрическая характеристика клеток печени эмбрионов крыс на фоне воздействия наночастиц диоксида титана в антенатальный период развития**¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Уфа, Россия, ул. Ленина, д. 3;²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», 450076, Уфа, Россия, ул. Заки Валиди, д. 32

Введение. Пищевая добавка E171 (TiO₂) применяется в пищевой и лакокрасочной промышленности как белый пигмент благодаря химической стабильности. Ранее считавшийся безопасным, TiO₂ в форме наночастиц (НЧ) вызывает опасения из-за способности проникать через биологические барьеры и накапливаться в тканях эмбриона, что может приводить к эмбриотоксическим эффектам. **Цель** исследования: изучить морфометрические характеристики клеток печени эмбрионов крыс Wistar при воздействии НЧ TiO₂ в антенатальный период.

Методика. Для подготовки суспензии TiO₂ использовали ультразвуковую обработку в дистиллированной воде. В исследовании участвовали 12 самок крыс Wistar (вес 210–250 г), разделенных на опытную (n=7) и контрольную (n=5) группы. Опытной группе перорально вводилась суспензия НЧ TiO₂ рутильной модификации (размер частиц 30–50 нм) в течение 14 дней до гестации и во время беременности. Контрольная группа получала физраствор (0,9% NaCl). Эвтаназия самок проводилась внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (400 мг/кг). Эмбрионы (опытная группа – 28, контрольная – 19) извлекались на 15-й и 20-й дни гестации. Печень эмбрионов фиксировалась в 10% формалине, обезживалась и заливалась в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Морфометрический анализ выполнялся с помощью светооптического микроскопа и программы QuPath 0.5.1. Подсчет клеток проводился в 10 полях зрения (ув. 100). Статистическая обработка данных осуществлялась в программе STATISTICA 13.5 с использованием критерия Манна–Уитни (p<0,05).

Результаты. На 15-й день гестации статистически значимых различий в морфометрических показателях печени эмбрионов опытной и контрольной групп не выявлено. На 20-й день в опытной группе число гепатоцитов снизилось на 18%, их площадь – на 20%, а число макрофагов увеличилось на 372% (p<0,05). Зафиксированы апоптоз гепатоцитов и макрофагальная инфильтрация.

Заключение. Воздействие НЧ TiO₂ вызывает нарушения развития печени эмбрионов на поздних стадиях гестации, проявляющиеся в снижении числа гепатоцитов, изменении их морфометрических характеристик и усилении макрофагальной инфильтрации, что указывает на гепатотоксичность и потенциальные риски для развивающегося организма.

Ключевые слова: наночастица; диоксид титана; печень; эмбрион; крыса; гепатоцит; звёздчатый макрофаг

Для цитирования: Хакимов А.Р., Фёдорова А.М., Лебедева А.И. Морфометрическая характеристика клеток печени эмбрионов крыс на фоне воздействия наночастиц диоксида титана в антенатальный период развития. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(2): 70–78.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.70-78

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Фёдорова А.М.; сбор и обработка материала, подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка материала, написание текста – Хакимов А.Р.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи – Фёдорова А.М., Лебедева А.И. Ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Хакимов Альберт Рузилевич, e-mail: shershakov2015a@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Khakimov A.R.¹, Fedorova A.M.², Lebedeva A.I.¹**Morphometric characteristics of hepatocyte cells of rat embryos during the exposure to titanium dioxide nanoparticles in the prenatal period of development**¹Bashkir State Medical University, 3 Lenin St., Ufa, 450008, Russian Federation;²Ufa University of Science and Technology, 32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russian Federation

Introduction. The food supplement E171 (titanium dioxide, TiO_2) is widely used in the food and paint industries as a white pigment due to its chemical stability. Previously considered safe, TiO_2 in the form of nanoparticles (NPs) raises concerns due to its ability to penetrate biological barriers and accumulate in embryonic tissues, potentially leading to embryo-toxic effects. **Aim.** To investigate the morphometric characteristics of liver cells in Wistar rat embryos when exposed to TiO_2 NPs during the antenatal period.

Methods. The TiO_2 suspension was prepared using ultrasonic treatment in distilled water. The study included 12 female Wistar rats (weight 210–250 g) divided into the experimental ($n=7$) and control ($n=5$) groups. The experimental group was orally administered a suspension of rutile TiO_2 NPs (particle size 30–50 nm) for 14 days prior to gestation and during pregnancy. The control group received a 0.9% NaCl solution. Euthanasia of the females was performed by intraperitoneal injection of chloral hydrate (400 mg/kg). Embryos (experimental group, 28; control group, 19) were isolated on the 15th and 20th days of gestation. The embryonic liver was fixed in 10% formalin, dehydrated, and embedded in paraffin. Sections (5 μm) were stained with hematoxylin and eosin. Morphometric analysis was conducted with a light microscope and the QuPath 0.5.1 software. Cells were counted in 10 fields of view (magnification $\times 100$). Statistical analysis was performed using STATISTICA 13.5 with the Mann–Whitney test ($p < 0.05$).

Results. On the 15th day, no statistically significant differences in morphometric parameters were observed. On the 20th day, the experimental group showed an 18% reduction in hepatocyte count, a 20% decrease in their area, and a 372% increase in macrophage count ($p < 0.05$). Hepatocyte apoptosis and macrophage infiltration were noted.

Conclusion. Exposure to TiO_2 NPs disrupts the liver development in embryos at later stages of gestation evident as a reduced hepatocyte count, altered morphometric characteristics, and increased macrophage infiltration, which indicated hepatotoxicity and potential risks to the developing organism.

Keywords: nanoparticle; titanium dioxide; liver; embryo; rat; hepatocyte; stellate macrophage

For citation: Khakimov A.R., Fedorova A.M., Lebedeva A.I. Morphometric characteristics of hepatocyte cells of rat embryos during the exposure to titanium dioxide nanoparticles in the prenatal period of development. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 70–78. (in Russian). DOI:10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.70-78

Author's contribution: concept and design of the study – Fedorova A.M.; collection and processing of material, preparation of illustrative material, statistical processing, writing the text – Khakimov A.R.; editing the text – Fedorova A.M., Lebedeva A.I.; approval of the final version of the article – Fedorova A.M., Lebedeva A.I. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Albert R. Khakimov**, Junior researcher, Laboratory of visual neurophysiology of the Bashkir State Medical University "Russian Center for Eye and Plastic Surgery", e-mail: shershakov2015a@mail.ru

Information about the authors:Khakimov A.R., <https://orcid.org/0009-0001-9667-1516>Fedorova A.M., <https://orcid.org/0000-0003-4911-3981>Lebedeva A.I., <https://orcid.org/0000-0002-9170-2600>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.01.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

В последние десятилетия нанотехнологии получили широкое распространение в различных отраслях промышленности, включая пищевую, фармацевтическую, косметическую и лакокрасочную индустрии. Одним из наиболее часто используемых наноматериалов является диок-

сид титана (TiO_2), который благодаря своим уникальным свойствам – химической стабильности, инертности и высокому показателю преломления – применяется в производстве пищевых добавок (E171), красок, пластиков, бумаги и косметики [1–3].

Изначально TiO_2 считался практически безопасным для организма человека и животных. Однако современ-

ные исследования ставят под сомнение его инертность, особенно в нанодисперсной форме [4]. Наночастицы (НЧ) TiO_2 обладают большей активностью и токсичностью по сравнению с крупнодисперсными частицами, что обусловлено их малым размером, увеличенной удельной поверхностью и способностью проникать через биологические барьеры [5–7]. Наибольшую опасность представляет анатазная форма TiO_2 , которая, как показали исследования, может быть в 100 раз токсичнее стабильной рутильной формы [8].

Экспериментальные исследования на грызунах подтвердили, что воздействие НЧ TiO_2 вызывает окислительный стресс [8, 9], воспалительные процессы, повреждения нервной системы и когнитивные нарушения [10, 11]. Особенно актуальной становится проблема влияния НЧ TiO_2 на организм в антенатальный период развития, когда органы и системы плода наиболее уязвимы к токсическим воздействиям. НЧ способны преодолевать плацентарный барьер, что приводит к их накоплению в тканях эмбриона [9, 11] и развитию эмбриотоксических эффектов [10, 12], включая нарушения в формировании жизненно важных органов [13].

Печень, являясь ключевым органом метаболической регуляции и детоксикации, играет центральную роль в поддержании гомеостаза организма, особенно в условиях воздействия потенциально токсичных веществ [6]. Однако морфофункциональные изменения в печени эмбрионов под воздействием НЧ TiO_2 остаются недостаточно изученными, что требует углубленного анализа для понимания возможных механизмов токсичности и рисков для развивающегося организма. **Цель** исследования: изучение морфометрической характеристики печени эмбрионов крыс на фоне воздействия НЧ TiO_2 в антенатальный период развития.

Методика

В эксперименте применяли нанодисперсный TiO_2 рутильной модификации со средним размером кристаллов от 30 до 50 нанометров. Дистиллированная вода служила условным растворителем. Для диспергирования порошка TiO_2 пробирки держали 3 мин в ультразвуковой ванне до образования однородной суспензии.

В исследовании использовались самки аутбредных белых крыс ($n=12$) Wistar весом 210–250 г, объектом исследования являлись их эмбрионы. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях. В доклинической практике эмбриотоксичность изучается на лабораторных животных в различные периоды гестации для оценки воздействия тестируемого вещества

на развитие плода [3, 13]. В связи с этим эмбрионы были извлечены на 15-й день беременности, соответствующий среднему этапу органогенеза, и на 20-й день беременности, характеризующийся функциональным созреванием печени. Такой подход позволяет выявить ранние и накопленные изменения, а также оценить степень структурных нарушений на фоне воздействия НЧ TiO_2 [3].

Опытной группе из 7 самок перорально вводили суспензию TiO_2 через зонд в дозировке 10 мг/кг в объеме 1 мл один раз в сутки: первая группа ($n=3$) – в течение 14 дней до зачатия и с 1-го по 15-й день гестации; вторая группа ($n=4$) – в течение 14 дней до зачатия и с 1-го по 20-й день гестации. Все процедуры проводились в соответствии с ГОСТ 32379-2013. Контрольной группе из 5 самок перорально с помощью зонда вводился физраствор (0,9% NaCl) весь период эксперимента. В контрольной группе также были сформированы две подгруппы: 2 самки выводились из эксперимента на 15-й день, 3 самки – на 20-й день.

Для определения эстральных циклов и установления начала беременности использовали метод вагинальных мазков [10]. Безболезненная эвтаназия проводилась с помощью внутрибрюшинного введения раствора хлоралгидрата в концентрации 400 мг/кг в 1 мл дистиллированной воды.

Экспериментальное животное фиксировали в препаровальном лотке, выполняли продольный разрез брюшной стенки, обеспечивая прямой доступ к брюшной полости. Извлекали репродуктивные органы, включая матку и её рога, затем разрезали рога матки для извлечения и подсчета эмбрионов [10]. Затем извлекали органокомплекс эмбриона, включая печень. Опытная группа включала 12 эмбрионов на 15-й день гестации и 16 эмбрионов на 20-й день, тогда как в контрольной группе было 8 и 11 эмбрионов в соответствующих сроках беременности.

Печень эмбрионов крыс фиксировали в забуференном 10% формалине по Лилли, обезживали в спиртах восходящей концентрации (70, 80, 96 и 100%) и заливали в парафин. Готовили серию фронтальных срезов толщиной 5 мкм на ротационном микротоме, гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Микроскопия осуществлялась с помощью светоптического микроскопа МИКМЕД-5 («ЛОМО», РФ), оснащенного цифровой камерой Levenhuk C310 NG (Levenhuk, США), в программе Tour View версии 3.7. Подсчет клеток производили в 10 полях зрения на увеличении $\times 100$ в программе QuPath 0.5.1. Использовались критерии Манна–Уитни для сравнения отдельных сроков наблюдения и исследуемых групп. Полученные в ходе исследования данные анализировались с помощью программы «STATISTICA» версии 13.5. Для срав-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.70-78

нения исследуемых групп на разных сроках наблюдения использовался непараметрический критерий Манна–Уитни с расчётом коэффициента U.

Результаты

Печень эмбрионов крыс контрольной группы на 15-й день гестации характеризуется активным развитием паренхимы, о чём свидетельствует высокий процент двуядерных гепатоцитов. На 20-й день паренхима завершает своё формирование, число гепатоцитов увеличивается на 26%, а процент двуядерных клеток снижается до 17% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Воздействие НЧ TiO_2 привело к значительному снижению числа гепатоцитов, более низкому соотношению одноядерных и двуядерных клеток, а также изменению их размеров в печени опытной группы. В дополнение к этому отмечено увеличение числа макрофагов, что может свидетельствовать об активации иммунного ответа и усилении макрофагальной инфильтрации.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном эффекте НЧ TiO_2 на формирование паренхимы печени эмбрионов. Гепатоциты, являясь активными метаболитическими клетками, проявляют высокую чувствительность к повреждающим воздействиям, что приводит к их разру-

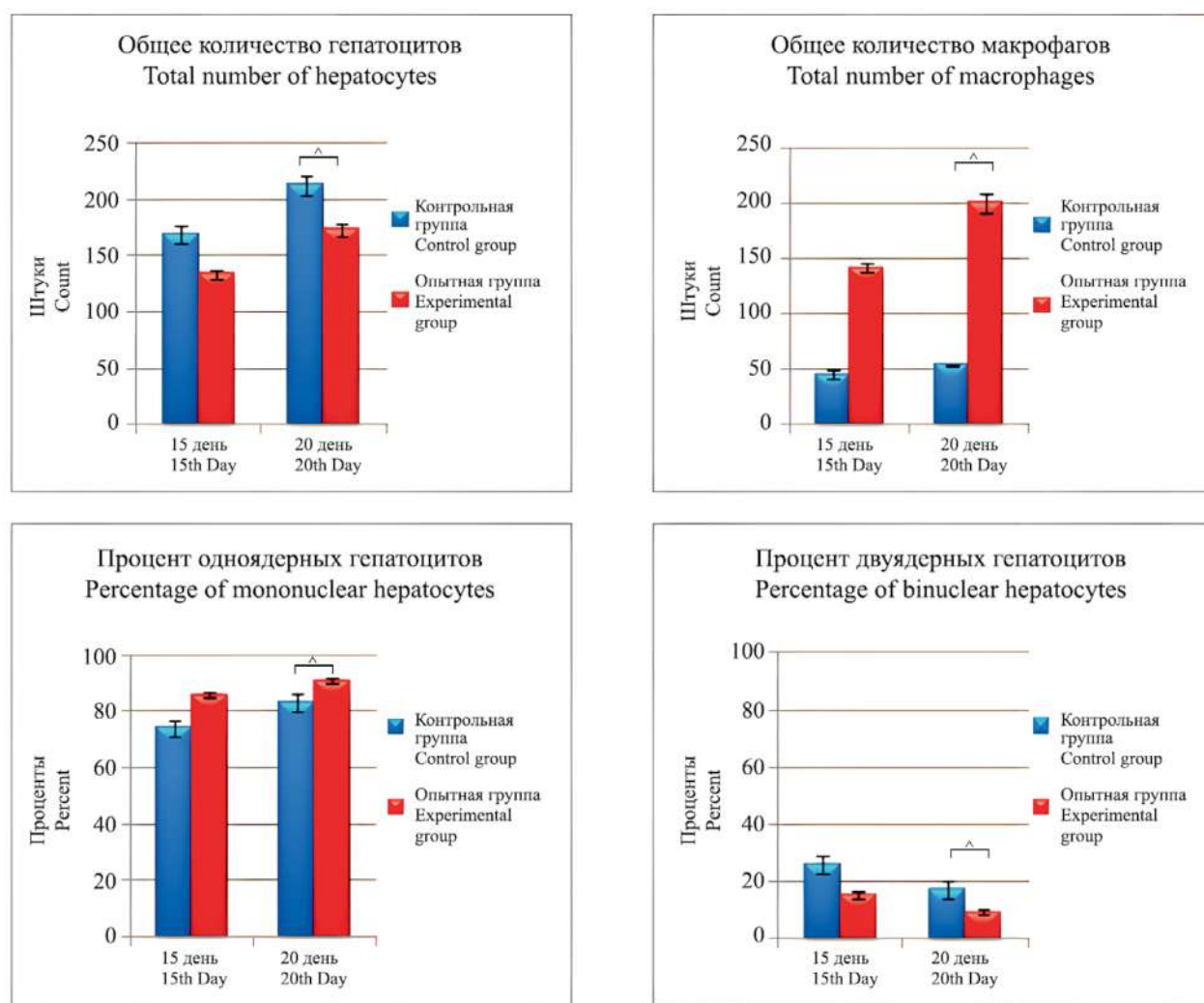


Рис. 1. Количественные показатели гепатоцитов и макрофагов на 100 000 μm^2 : по оси абсцисс указан срок наблюдений, по оси ординат – единицы измерения, ^ – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении опытной и контрольной группы.

Fig. 1. Quantitative indicators of hepatocytes and macrophages per 100,000 μm^2 : the abscissa axis represents the observation time, while the ordinate axis represents the units of measurement; ^ – statistically significant differences ($p < 0,05$) when comparing the control and experimental groups.

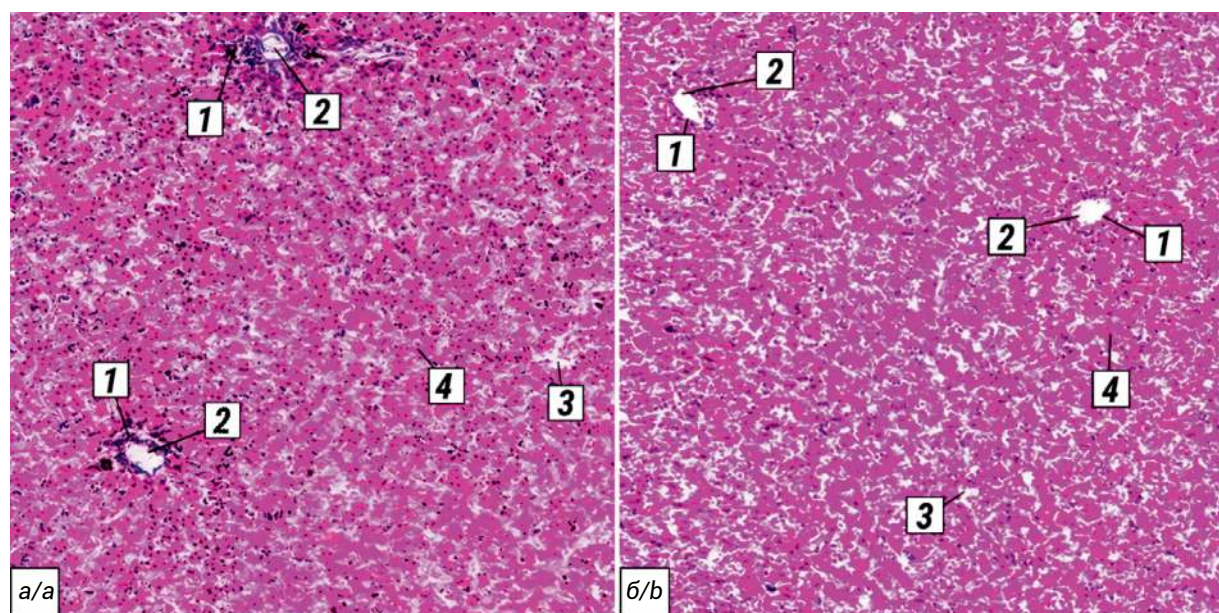


Рис. 2. Ткань печени эмбриона крысы опытной группы (а/а) и контрольной группы (б/б) на 20 день эмбриогенеза: 1 – скопление макрофагов, 2 – крупный кровеносный сосуд, 3 – синусоидный капилляр, 4 – гепатоцит. Ув. 100, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Liver tissue of rat embryos from the experimental group (a/a) and control group (b/b) on the 20th day of embryogenesis: 1 – accumulation of macrophages, 2 – large blood vessel, 3 – sinusoidal capillary, 4 – hepatocyte. Magnification 100, stained with hematoxylin and eosin.

шению [1, 11]. Это отражается на количественных показателях: численность гепатоцитов на 20-й день гестации в опытной группе была значимо ниже на 18% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

НЧ TiO_2 также провоцируют ответную иммунную реакцию. В печени эмбрионов крыс, находившихся под воздействием НЧ, выявлялось резкое увеличение количества макрофагов: на 15-й день на 312%, на 20-й день – 372% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Концентрация звёздчатых макрофагов (клеток Купфера) значительно преобладает возле крупных сосудов в перисинусоидальном пространстве, это особенно выражено у опытной группы (рис. 2, а/а).

В гистологических препаратах печени опытной группы преимущественно преобладают крупные клетки (рис. 3, а/а). Локальные участки с разрушающимися гепатоцитами характеризуются наличием пикнотичных ядер и фрагментов цитоплазмы, которые являются типичными морфологическими изменениями при апоптозе [6, 7].

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о нарушениях в развитии печени: площадь и периметр гепатоцитов опытной группы на 20-й день меньше контрольных значений на 20% ($p < 0,05$). Периметр и диаметр ядер оказались меньше контроля, что отражается на ядерно-цитоплазматическом отношении. Площадь и периметр макрофагов на 20-й день в опытной группе ста-

тистически значимо выше, чем в контрольной группе, на 31% и 20% соответственно ($p < 0,05$).

Ростро-каудальные и весовые показатели эмбрионов в контрольной и опытной группе демонстрируют незначительное воздействие НЧ TiO_2 только после второй недели развития (рис. 4).

К концу третьей недели эмбриогенеза наблюдается значимое увеличение веса и длины эмбрионов в опытной группе. На 15-й день статистически значимых различий не обнаружено, на 20-й день вес и длина эмбрионов опытной группы превысили контрольные значения на 5,3% и 7,9% соответственно ($p < 0,05$).

Обсуждение

В норме печень эмбрионов характеризуется активным формированием паренхимы, что сопровождается пролиферацией гепатоцитов и развитием сосудистого компонента. У контрольной группы эмбрионов развитие печени проходит без нарушений. На 15-й день беременности у опытной группы эмбрионов статистически значимых различий от контроля в количественных и морфометрических показателях не зафиксировано.

Однако под воздействием НЧ TiO_2 в поздние сроки гестации наблюдаются значительные структурные и количественные изменения в клеточном составе и архитектонике печени эмбрионов опытной группы.

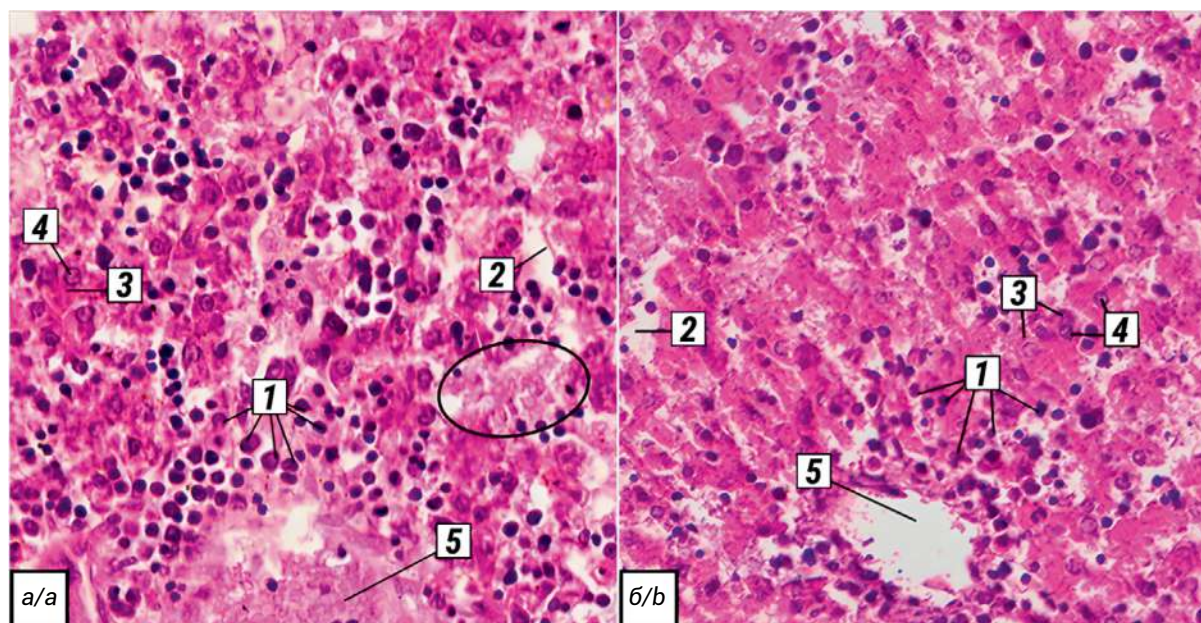


Рис. 3. Ткань печени эмбриона крысы опытной группы (а/а) и контрольной группы (б/б) на 15-й день эмбриогенеза, эллипсом отмечены участки разрушающихся гепатоцитов: 1 – макрофаги, 2 – синусоидный капилляр, 3 – гепатоцит, 4 – ядро гепатоцита, 5 – центральная вена. Ув. 400, окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 3. Liver tissue of rat embryos from the experimental group (a/a) and control group (b/b) on the 15th day of embryogenesis, with ellipses marking areas of degenerating hepatocytes: 1 – macrophages, 2 – sinusoidal capillary, 3 – hepatocyte, 4 – hepatocyte nucleus, 5 – central vein. Magnification 400, stained with hematoxylin and eosin.

Морфометрические показатели гепатоцитов и макрофагов

Morphometric indicators of hepatocytes and macrophages

Группа Group	Контрольная группа Control group		Опытная группа Experimental group	
	15 день 15 th Day	20 день 20 th Day	15 день 15 th Day	20 день 20 th Day
Площадь гепатоцитов, мкм ² Area of hepatocytes, μm^2	126,28±1,61	144,63±1,97	93,22±1,30	116,28±1,51 ^
Периметр гепатоцитов, мкм Perimeter of hepatocytes, μm	38,41±1,73	43,87±0,49	33,66±0,92	35,03±0,17 ^
Площадь ядер гепатоцитов, мкм ² Area of hepatocyte nuclei, μm^2	25,12±0,36	27,22±0,10	24,61±0,22	28,44±0,39 ^
Периметр ядра, мкм Perimeter of nucleus, μm	17,81±1,11	18,52±0,19	17,71±0,12	19,39±0,20 ^
Диаметр ядра, мкм Diameter of nucleus, μm	5,39±0,18	5,50±0,17	5,82±0,14	6,03±0,10
Ядерно-цитоплазматическое отношение Nuclear-cytoplasmic ratio	0,20±0,00	0,19±0,01	0,26±0,01	0,24±0,01 ^
Площадь макрофагов, мкм ² Area of macrophages, μm^2	9,95±0,21	11,11±0,09	11,06±0,09	14,66±0,42 ^
Периметр макрофагов, мкм Perimeter of macrophages, μm	10,56±0,35	11,53±0,11	11,81±0,14	13,86±0,24 ^

Примечание. ^ – статистически значимые различия ($p<0,05$) при сравнении контрольной и опытной группы на 20-й день.

Note. ^ – statistically significant differences ($p<0,05$) when comparing the control and experimental groups on the 20th day.

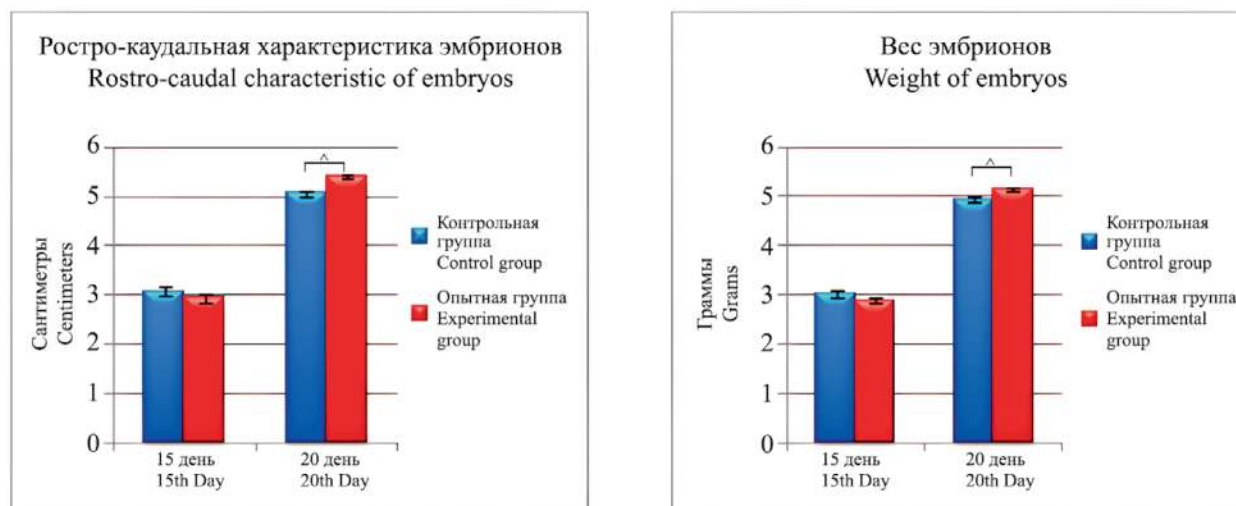


Рис. 4. Ростро-каудальная и весовая характеристика эмбрионов: по оси абсцисс указан срок наблюдений, по оси ординат – единицы измерения, ^Δ – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении опытной и контрольной группы.

Fig. 4. Rostro-caudal and weight characteristics of embryos: the abscissa axis represents the observation time, while the ordinate axis represents the units of measurement, ^Δ – statistically significant differences ($p < 0,05$) when comparing the control and experimental groups.

Воздействие НЧ TiO_2 привело к статистически значимому снижению общего количества гепатоцитов и нарушению соотношения одноядерных и двуядерных клеток. Снижение числа двуядерных гепатоцитов, являющихся признаком активной пролиферации и процессов регенерации, указывает на угнетение метаболической активности и задержку процессов клеточной дифференцировки [14]. Кроме того, уменьшение размеров гепатоцитов, выявленное в эксперименте, и немногочисленные локальные участки с разрушенными клетками являются признаком начинающейся дистрофии клеток. Хотя в нашем исследовании маркеры окислительного стресса не оценивались, роль свободных радикалов в механизме токсичности НЧ TiO_2 весьма вероятна [4, 7]. Ранее было показано, что НЧ индуцируют образование активных форм кислорода, вызывая дисфункцию митохондрий, что ведёт к угнетению АТФ-зависимых процессов и клеточной гибели путём апоптоза [6, 11, 15].

Установленное увеличение числа макрофагов указывает на активацию локального иммунного ответа. Клетки Купфера, являющиеся резидентными макрофагами печени, играют центральную роль в фагоцитарной активности и запуске воспалительных реакций [11, 12]. Их увеличение, вероятно, связано с ответом на повреждение гепатоцитов и накопление НЧ в ткани печени [6, 7]. Это соответствует результатам других исследований, в которых НЧ TiO_2 вызвали активацию макрофагального звена иммунной системы и воспалительный ответ [9, 11, 15]. Однако для более точной оценки требуется проведение иммуно-

гистохимического анализа с использованием специфичных маркеров макрофагов.

Гепатотоксичность НЧ иных металлов проявляется схожим образом, однако характер изменений и их выраженность различается от конкретного вида токсиканта. НЧ оксида цинка, накапливаясь в тканях, способны нарушать метаболизм гепатоцитов и индуцировать окислительный стресс, воздействуя на антиоксидантные механизмы клеток [16]. НЧ серебра вызывают серьёзные повреждения ткани печени, включая дегенерацию и некроз гепатоцитов, вакуолизацию клеток [17, 18]. Введение НЧ оксида железа в клинической дозе не вызывает значительной гепатотоксичности у здоровых мышей [19], но усугубляет накопление липидов и воспаление при стеатозе [20]. Воздействие тяжёлых металлов, таких как кадмий и свинец, в т.ч. их НЧ, характеризуется индукцией окислительного стресса [21, 22], дегенерацией паренхимы [23], развитием фиброза и цирроза печени, а также усилением воспаления, способствующего инфильтрации макрофагов [24].

Ростро-каудальные показатели и вес эмбрионов свидетельствуют о том, что воздействие НЧ TiO_2 на сам плод незначителен, либо отсутствует. До начала третьей недели гестации воздействие исследуемого вещества не отражается на весе и размере плодов, что подтверждает результаты ранних исследований [9]. Однако незначительное увеличение веса и размера эмбрионов опытной группы на 20-й день не соответствует данным других работ [25], и мы не можем подтвердить влияние НЧ TiO_2 на размер и вес плодов.

Заключение

Несмотря на то, что воздействие НЧ TiO_2 обычно считается относительно безопасным, полученные в данном исследовании данные требуют осторожности в оценке потенциальных рисков его применения. Особенно важно уделить внимание возможному негативному воздействию этих частиц на беременных женщин и развивающийся плод, которые могут быть особенно восприимчивы к токсическому эффекту ксенобиотиков.

На основе полученных результатов мы можем сказать, что изменения, обусловленные токсическим воздействием НЧ TiO_2 , начинают проявляться на поздних стадиях эмбриогенеза. На 15-й день гестации статистически значимых различий в количественных, морфометрических, rostro-каудальных и весовых показателях не обнаружено. Достоверное снижение общего числа гепатоцитов, изменения их морфометрических характеристик, соотношение одноядерных и двоядерных клеток на 20-й день указывают на нарушения в развитии паренхимы и нормальных процессов клеточной дифференцировки, что может свидетельствовать о токсическом воздействии НЧ TiO_2 на развивающуюся печень.

Значительное увеличение числа макрофагов является признаком макрофагальной инфильтрации. Это может быть связано с локальным иммунным ответом ввиду повреждения гепатоцитов и накопления НЧ TiO_2 в тканях печени. Однако для более точной оценки механизма воспаления требуется проведение дополнительных иммуногистохимических исследований.

Литература

(п.п. 1; 3; 4; 6–8; 11; 12; 15–24 см. References)

- Гусев А.И. *Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии*. М.: ФИЗМАЛИТ; 2005.
- Полонский В.И., Асанова А.А. Оценка воздействия наночастиц диоксида титана на живые организмы. *Теоретические проблемы экологии*. 2018; 3: 5–11. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2018-3-005-011>
- Аляхнович Н.С., Новиков Д.К. Распространённость, применение и патологические эффекты диоксида титана. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016; 15(2): 7–16. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.1.37>
- Шарафутдинова Л.А., Хисматуллина З.Р., Даминов М.Р., Валиуллин В.В. Исследование эмбриотоксического действия наночастиц диоксида титана на крыс. *Морфологические ведомости*. 2017; 25(3): 37–42. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).03.37-42](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).03.37-42)
- Попп Е.А., Дубинина Н.Н., Саматова И.М. Структурно-функциональная характеристика печени матери и плодов в условиях эндотоксикоза и энтеропротекции. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; 2: 60
- Зайко О.А., Зендер М.М., Ефимова М.А., Нуралиева Д.А., Полосин Н.А. Наличие двоядерных гепатоцитов в печени человека как актуальный диагностический признак. *Анатомия в XXI веке – традиция и современность*. 2024: 84–6.
- Шейда Е.В., Русакова Е.А., Сипайлова О.Ю., Сизова Е.А. Влияние ультрадисперсных частиц Ti и TiO_2 на физиологический статус и состояние центральной нервной системы животных. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2018; 4(72): 232–5.
- Racovita A.D. Titanium dioxide: structure, impact, and toxicity. *Environmental Research and Public Health*. 2022; 6(19): 5681. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095681>
- Gusev A.I. *Nanomaterials, nanostructures, nanotechnology. [Nanomaterialy, nanostruktury, nanotekhnologii]*. Moscow; FIZMALIT; 2005. (in Russian)
- Teng C., Jiang C., Gao S., Liu X., Zhai S. Fetotoxicity of nanoparticles: causes and mechanisms. *Nanomaterials*. 2021; 11(3): 791. <https://doi.org/10.3390/nano11030791>
- Rollerova E., Tulinska J., Liskova A., Kuricova M., Kovriznykh J., Mlynarcikova A., et al. Titanium dioxide nanoparticles: some aspects of toxicity/focus on the development. *Endocrine regulations*. 2015; 49(2): 97–112. https://doi.org/10.4149/endo_2015_02_97
- Polonsky V.I., Asanova A.A. Assessment of the impact of titanium dioxide nanoparticles on living organisms. *Teoreticheskie Problemy Ekologii*. 2018; 3: 5–11. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2018-3-005-011> (in Russian)
- Khan J., Kim N.D., Bromhead C., Truman P., Kruger M.C., Mallard B.L. Hepatotoxicity of titanium dioxide nanoparticles. *Journal of applied toxicology*. 2024; 45(1): 23–46. <https://doi.org/10.1002/jat.4626>
- Duan Y., Yang Y., Zhang Z., Xing Y., Li H. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles on the histology, liver physiological and metabolism, and intestinal microbiota of grouper. *Marine pollution bulletin*. 2023; 187: 114600. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2023.114600>
- Weir A., Westerhoff P., Fabricius L., Hristovski K., von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environmental science & technology*. 2012; 46(4): 2242–50. <https://doi.org/10.1021/es204168d>
- Alyakhnovich N.S., Novikov D.K. Prevalence, application, and pathological effects of titanium dioxide. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2016; 15(2): 7–16. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.1.37> (in Russian)
- Sharafutdinova L.A., Khismatulina Z.R., Damirov M.R., Valiullin V.V. Study of the embryotoxic effects of titanium dioxide nanoparticles on rats. *Morfologicheskie Vedomosti*. 2017; 25(3): 37–42. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).03.37-42](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).03.37-42) (in Russian)
- Martins A.D.C., Azevedo L.F., de Souza Rocha C.C., Carneiro M.F.H., Venancio V.P., de Almeida M.R., et al. Evaluation of distribution, redox parameters, and genotoxicity in Wistar rats co-exposed to silver and titanium dioxide nanoparticles. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2017; 80(19–21): 1156–65. <https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1357376>
- Ahmad M., Khan M.K.A., Shahzad K., Ahmad N., Parveen M., Khan M.S. Teratological effects of titanium dioxide nanoparticles in mice embryo. *Environmental science and pollution research international*. 2022; 29(27): 40724–33. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-18237-0>
- Popp E.A., Dubinina N.N., Samatova I.M. Structural-functional characteristics of the liver of mothers and offspring under conditions of endotoxikosis and enteroprotection. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2014; 2: 60. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.70-78

14. Zaiko O.A., Zender M.M., Efimova M.A., Nuralieva D.A., Polosin N.A. The presence of binucleated hepatocytes in the human liver as a relevant diagnostic feature. *Anatomiya v XXI veke – traditsiya i sovremennost'*. 2024; 84–6. (in Russian)
15. Dugershaw B.B., Aengenheister L., Hansen S.S.K., Hougaard K.S., Buerki-Thurnherr T. Recent insights on indirect mechanisms in developmental toxicity of nanomaterials. *Particle and fibre toxicology*. 2020; 17: 31. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00359-x>
16. Guo Z., Luo Y., Zhang P., Chetwynd A.J., Xie H.Q., Monikh F.A., et al. Deciphering the particle specific effects on metabolism in rat liver and plasma from ZnO nanoparticles versus ionic Zn exposure. *Environment international*. 2020; 136: 105437. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105437>
17. Zhang J., Liu S., Han J., Wang Z., Zhang S. On the developmental toxicity of silver nanoparticles. *Materials & Design*. 2021; 203(7117): 109611. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109611>
18. More S.B., Mohan M., Kulkarni P., Ahire K.C. Lycopene attenuates silver nanoparticle-induced liver injury in albino mice. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2023; 37(12): e23500 <https://doi.org/10.1002/jbt.23500>
19. Hannon G., Bogdanska A., Keogh A., Finn S.P., Gobbo O.L., Prina-Mello A. Biodistribution and histological analysis of iron oxide-dextran nanoparticles in wistar rats. *Nanotoxicology*. 2023; 17(8–9): 562–80. <https://doi.org/10.1080/17435390.2023.2276413>
20. Zhu M., Chen H., Zhou S., Zheng L., Li X., Chu R., et al. Iron oxide nanoparticles aggravate hepatic steatosis and liver injury in nonalcoholic fatty liver disease through BMP-SMAD-mediated hepatic iron overload. *Nanotoxicology*. 2021; 15(6): 1–18. <https://doi.org/10.1080/17435390.2021.1919329>
21. Hirao-Suzuki M., Takeda S., Sakai G., Waalkes M.P., Sugihara N., Takiguchi M. Cadmium-stimulated invasion of rat liver cells during malignant transformation: Evidence of the involvement of oxidative stress/TET1-sensitive machinery. *Toxicology*. 2021; 447: 152631 <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152631>
22. Jomova K., Alomar S.Y., Nepovimova E., Kuca K., Valko M. Heavy metals: toxicity and human health effects. *Archives of toxicology*. 2025; 99(1): 153–209. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03903-2>
23. Rana K., Verma Y., Rana S.V.S. Possible mechanisms of liver injury induced by cadmium sulfide nanoparticles in rat. *Biological trace element research*. 2021; 199(1): 216–26. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02128-5>
24. Xu. Y., Mu W., Li J., Ba Q., Wang H. Chronic cadmium exposure at environmental-relevant level accelerates the development of hepatotoxicity to hepatocarcinogenesis. *The Science of the total environment*. 2021; 783: 146958 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146958>
25. Sheida E.V., Rusakova E.A., Sipailova O.Yu., Sizova E.A. Effect of ultradisperse Ti and TiO2 particles on physiological status and central nervous system of animals. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2018; 4(72): 232–5. (in Russian)

Сведения об авторах:

Хакимов Альберт Рузиевич, мл. науч. сотр., лаб. нейрофизиологии зрения ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии», e-mail: shershakov2015a@mail.ru;

Фёдорова Альбина Мубараквна, канд. биол. наук, доцент каф. биологии и экологии «Института природы и человека» Уфимского университета науки и технологий;

Лебедева Анна Ивановна, доктор биол. наук, ст. науч. сотр., и.о. зав. научно-исследовательского отдела морфологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии».

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.79-84

© Коллектив авторов, 2025

УДК 612.018.52:615.38

Базарный В.В.^{1,2}, Гаренских Н.В.², Ахманаева Е.Ю.², Копенкин М.А.¹, Гребнев Д.Ю.¹

Характеристика тромбоцитарных параметров у доноров крови

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия, ул. Репина, д. 3;²ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», 620109, Екатеринбург, Россия, ул. Волгоградская, д. 189

Актуальность. Данные о состоянии тромбоцитарного ростка у регулярных доноров крови и тромбоцитов фрагментарны, подчас противоречивы, поэтому исследования в данном направлении продолжаются. Особенно это важно в связи с все более широким использованием тромбоцитозфереза. **Цель** исследования – оценить тромбоцитарные показатели автоматизированного гематологического анализа у различных категорий доноров крови и ее продуктов.

Методика. Проведено одноцентровое поперечное исследование образцов крови регулярных доноров крови и тромбоцитов. Оценивали параметры тромбоцитов в зависимости от «донорского стажа» и вида донорства. В работе использован гематологический анализатор Sysmex 1000XM.

Результаты. Содержание тромбоцитов у всех доноров крови сохранялось в пределах референтного интервала независимо от количества донаций. У доноров крови со стажем 3-7 лет отмечено повышение PDW – параметра распределения тромбоцитов по ширине (анизоцитоз) в среднем на 20% ($p<0,05$). Это сопровождалось увеличением доли крупных тромбоцитов (P-LCR) на 26%, ($p<0,05$). У регулярно сдающих кровь доноров не выявлено различий тромбоцитарных параметров в зависимости от вида донаций (кровь или тромбоциты).

Заключение. Полученные нами данные указывают на отсутствие нарушений тромбоцитарного звена у доноров крови и ее продуктов. Выявленные незначительные отклонения параметров, указывающих на умеренное увеличение объема тромбоцитов, отражают физиологическую стимуляцию тромбоцитопоэза и носят временный реактивный характер.

Ключевые слова: тромбоциты; донорство крови

Для цитирования: Базарный В.В., Гаренских Н.В., Ахманаева Е.Ю., Копенкин М.А., Гребнев Д.Ю. Характеристика тромбоцитарных параметров у доноров крови. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 79–84.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.79-84

Участие авторов: концепция статьи – Базарный В.В., получение данных и их обработка – Базарный В.В., Гаренских Н.В., Ахманаева Е.Ю., Копенкин М.А., написание и редактирование текста – Базарный В.В., Гребнев Д.Ю., Гаренских Н.В.

Для корреспонденции: Базарный Владимир Викторович, e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Bazarnyi V.V.^{1,2}, Garensikh N.V.², Akhmanaeva E.Yu.², Kopenkin M.A.¹, Grebnev D.Yu.¹

The characteristics of platelet parameters in blood donors

¹Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation;²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 185 Volgogradskaya str., Ekaterinburg, 620109, Russian Federation

Background. Data on the state of the platelet lineage in frequent blood and platelet donors are fragmentary and sometimes contradictory; thus, studies in this direction are continuing. This is especially important due to the increasing use of plateletpheresis. **Aim** of this study was to evaluate the platelet count values obtained from the automated hematological analysis in various categories of blood and blood product donors.

Methods. This was a single-center cross-sectional study of blood samples from frequent blood and platelet donors. Platelet parameters were assessed depending on the donorship duration and type. A Sysmex 1000XM hematological analyzer was used.

Results. In all blood donors, the platelet count remained within the reference interval regardless of the number of donations. Blood donors with 3–7 years of experience showed a mean 20% increase ($p<0.05$) in platelet distribution width

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.79-84

(anisocytosis) associated with a 26% increase ($p < 0.05$) in the proportion of large platelets (P-LCR). The proportion of large platelets was also increased in platelet donors. In frequent donors, no differences were found between platelet parameters no matter the donation type (blood or platelets).

Conclusion. Our data indicate the absence of platelet disorders in donors of blood and its products. The minor deviations identified in some parameters indicate physiological stimulation of thrombocytopoiesis and are temporary, reactive in the nature.

Keywords: platelet; blood donor

For citation: Bazarnyi V.V., Garenskiikh N.V., Akhmanaeva E.Yu., Kopenkin M.A., Grebnev D.Yu. The characteristics of platelet parameters in blood donors. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 79-84. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.79-84

Author's contribution: concept and design – Bazarnyi V.V., data collection and processing – Bazarnyi V.V., Garenskiikh N.V., Akhmanaeva E.Yu., Kopenkin M.A., writing and editing the text – Bazarnyi V.V., Grebnev D.Yu., Garenskiikh N.V.

For correspondence: **Vladimir V. Bazarnyi**, DM, DSc, prof., chief researcher of the department of general pathology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

Information about the authors:

Bazarnyi V.V., <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

Kopenkin M.A., <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

Grebnev D.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 27.01.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Донорство крови имеет важное значение в клинической практике, часто являясь «спасательным кругом», обеспечивающим сохранение жизни пациента. Каждая трансфузия крови несет осознанный риск, но пока не существует способов отказаться от донорской крови. Неслучайно донорство считается универсальным социальным индикатором состояния общества и значимости в нем человеческих ценностей [1], а сохранение здоровья донора остается приоритетной задачей трансфузиологии. Важно учитывать, что каждая донация крови (в том числе – и с помощью аппаратного цитофереза) сопровождается потерей гемового железа, белка и витаминов, кальция, магния и прочих нутриентов [2-4], а также рядом других реакций организма. Но если состояние эритропоэза у доноров изучено довольно детально [5, 6], то этого нельзя в полной мере сказать о состоянии тромбоцитарного звена. В отдельных исследованиях отмечено, что частота донорства тромбоцитов не влияет на количество и функцию тромбоцитов (хотя их число и снижено через 30 мин непосредственно после донации), другие авторы отмечают некоторые различия количества тромбоцитов в крови между группами, с разной частотой проходящих процедуру тромбоцитофереза [7, 8]. Учитывая фрагментарность исследований и некоторую противоречивость их результатов мы полагаем, что исследование тромбоцитарных показателей автоматизированного анализа крови

у доноров крови и ее компонентов сохраняет свою актуальность. **Цель** исследования – оценить тромбоцитарные показатели автоматизированного гематологического анализа у доноров крови.

Методика

Одноцентровое поперечное исследование проводилось в клиничко-диагностической лаборатории и на станции переливания крови ГАУЗ СО Свердловская ОКБ № 1. Проведена оценка параметров автоматизированного анализа крови у 106 доноров – 100 мужчин и 6 женщин, прошедших медицинское освидетельствование в соответствии с Приказом Минздрава России от 28.10.2020 г. № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов» и не имеющих противопоказаний к донорству крови и ее компонентов.

В зависимости от вида донаций обследованных доноров разделяли на доноров крови (52 человека) и доноров тромбоцитов (34 человека). По «донорскому стажу» выделили доноров, сдающих кровь в течение 3–7 лет (1 группа), 10 лет и более (2 группа). Группу сравнения (контрольную группу) составили 20 добровольцев, сдававших кровь и ее компоненты впервые («первичные» доноры).

Тромбоцитоз осуществляли с помощью сепаратора клеток крови Наemonetics MCS+ в соответствии со стандартной операционной процедурой. Параметры тромбоцитоза устанавливали индивидуально для каждого донора с учетом его антропометрических показателей. Клеточность тромбоконцентрата составляла $2 \times 10^9/\text{л}$ и выше.

Гематологическое исследование. Для исследования венозную кровь получали в пробирки S-Monovette, содержащие антикоагулянт калий – ЭДТА. Клинический анализ крови выполняли на анализаторе Sysmex1000XN. Анализ подвергались стандартные тромбоцитарные параметры:

PLT – количество тромбоцитов,

PDW – вариация (гетерогенность) размера тромбоцитов (анизоцитоз),

MPV – средний размер (объем) тромбоцитов,

PLC-R – процент «больших» тромбоцитов,

PCT – тромбоцит (соотношение тромбоцитов и плазмы).

Статистический анализ проведен с помощью общепринятых принципов вариационной статистики. Рассчитывали медиану, межквартильный интервал и критерий Вилкоксона-Манна-Уитни для оценки значимости различий между группами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения связи между количеством донаций и тромбоцитарными параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

В проведенном исследовании анализировали тромбоцитарные показатели автоматизированного анализа крови, характеристика которых приведена во многих публикациях [9, 10].

Предварительный анализ результатов не показал различий изучаемых параметров между мужчинами и женщи-

нами (**см. табл. 1**), за исключением уровня гемоглобина, что не имело значения в данном исследовании.

Поэтому для оценки тромбоцитарных показателей доноров в группах по полу не разделяли (тем более, что число женщин в каждой группе составляло всего 1-2 человека среди 34 или 52 доноров). Содержание тромбоцитов у всех доноров крови сохранялось в пределах референтного интервала, соответственно этому стабильным был и уровень тромбокрита (**табл. 2**).

При этом у доноров со стажем 3–7 лет отмечено повышение величины распределения тромбоцитов по ширине (анизоцитоз) в среднем на 20% ($p < 0,05$). Это сопровождалось увеличением доли крупных тромбоцитов (P-LCR) на 26%, ($p < 0,05$). Также средний объем тромбоцитов доноров первой группы имел тенденцию к повышению.

У доноров клеток крови 1-й группы уровень тромбоцитов несколько повышался, но все же данный параметр находился в пределах нормальных значений (**табл. 3**). Аналогично изменялся и тромбоцит. Доля крупных тромбоцитов повышалась только во второй группе.

При сравнительном анализе тромбоцитарных параметров у регулярных доноров не выявлено различий в зависимости от вида донаций, за исключением незначительного повышения величины P-LCR (на 16%, $p < 0,05$) у доноров тромбоцитов (**табл. 4**).

Для подтверждения наличия или отсутствия связи между количеством донаций и тромбоцитарными параметрами был проведен корреляционный анализ (**табл. 5**).

Полученные данные указывают на наличие слабой зависимости ($\rho < 0,3$) между изучаемыми величинами – количеством кровосдач и тромбоцитарными параметрами.

Обсуждение

По мере развития программ цитозера назрела необходимость в комплексной оценке состояния тромбоци-

Таблица 1/Table 1

Гематологические параметры у «первичных» доноров

Hematological parameters of «primary» donors

Показатель Parameters	Мужчины Male	Женщины Female	P
PLT $\times 10^9/\text{л}$	241,50 (232,50 – 274,00)	216,00 (188,00 – 244,50)	0,432
MPV, фл	10,30 (9,32 – 10,72)	10,50 (10,20 – 11,70)	0,525
P-LCR, %	26,95 (24,07 – 31,02)	28,10 (26,25 – 37,80)	0,676
PDW, %	11,25 (10,37 – 13,00)	11,80 (11,30 – 14,65)	0,528
PCT	0,25 (0,22 – 0,29)	0,21 (0,21 – 0,25)	0,569

Таблица 2/Table 2

Тромбоцитарные показатели у доноров крови

Platelet parameters in blood donors

Показатель Parameters	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	Группа сравнения Comparison group
PLT $\times 10^9/\text{л}$	250,00 (215,50 – 274,00)	251,00 (224,00 – 280,00)	241,50 (232,50 – 274,00)
MPV, фл	11,30 (10,15 – 11,65)*	10,10 (9,75 – 10,25)	10,30 (9,32 – 10,72)
P-LCR, %	36,20 * (28,50 – 37,40)	25,40 (23,45 – 27,65)	26,95 (24,07 – 31,02)
PDW, %	13,40 * (11,70 – 14,95)	10,80 (10,70 – 12,05)	11,25 (10,37 – 13,00)
PCT	0,27 (0,25 – 0,30)	0,25 (0,24 – 0,27)	0,25 (0,22 – 0,29)

Примечание. * – $p < 0,05$ относительно группы сравнения.

Note. * – $p < 0,05$ regarding the comparison group.

Таблица 3/Table 3

Тромбоцитарные показатели у доноров тромбоцитов

Platelet counts in platelet donors

Показатель Parameters	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	Группа сравнения Comparison group
PLT $\times 10^9/\text{л}$	287,00 (252,50 – 318,50)	242,50 (210,50 – 261,25)*	241,50 (232,50 – 274,00)
MPV, фл	10,62 (10,44 – 10,85)	10,45 (10,00 – 10,87)	10,30 (9,32 – 10,72)
P-LCR, %	28,95 (27,32 – 32,37)	29,55 (26,15 – 38,15)	26,95 (24,07 – 31,02)
PDW, %	11,87 (11,81 – 12,65)	11,65 (11,07 – 14,10)	11,25 (10,37 – 13,00)
PCT	0,32 (0,30 – 0,33)	0,25 (0,22 – 0,28) *	0,25 (0,22 – 0,29)

Примечание. * – $p < 0,05$ относительно группы сравнения.

Note. * – $p < 0,05$ regarding the comparison group.

Таблица 4/Table 4

Тромбоцитарные показатели у доноров со стажем кроводач более 10 лет

Platelet counts in donors with more than 10 years of blood donation experience

Показатель Parameters	Доноры крови Blood donors	Доноры тромбоцитов Platelet donors
PLT $\times 10^9/\text{л}$	251,00 (224,00 – 280,00)	242,50 (210,50 – 261,25)
MPV, фл	10,10 (9,75 – 10,25)	10,45 (10,00 – 10,87)
P-LCR, %	25,40 (23,45 – 27,65)	29,55 (26,15 – 38,15)*
PDW, %	10,80 (10,70 – 12,05)	11,65 (11,07 – 14,10)
PCT	0,25 (0,24 – 0,27)	0,25 (0,22 – 0,28)

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении между группами.

Note. * – $p < 0.05$ in comparison between the groups.

Таблица 5/Table 5

Корреляция тромбоцитарных параметров с количеством донаций (критерий Спирмена, rho)**Correlation of platelet parameters with the number of donations (Spearman's Criterion, rho)**

Показатель Parameters	Доноры крови Blood donors	Доноры тромбоцитов Platelet donors
PLT $\times 10^9/\text{л}$	0,116	0,049
MPV, фл	-0,086	0,131
P-LCR, %	-0,103	-0,250
PDW, %	-0,117	-0,151
PCT	0,005	0,120

Примечание. $p > 0,05$ для всех показателей.

Note. $p > 0.05$ for all value.

тарного звена у доноров. Такая возможность представляется при использовании современных гематологических анализаторов, которые позволяют определять, не только количество тромбоцитов, но и некоторые их морфологические характеристики, в частности, в нашем исследовании – у доноров. Этот вопрос носит не только академический характер. Так, при обследовании более 2000 доноров во Франции у 20 были выявлены и лабораторные признаки нарушений гемостаза, и гематомы более 4 см после венепункций [11]. В ранее опубликованных исследованиях было показано, что количество тромбоцитов после цитофереза восстановилось до исходного уровня у 85% доноров через 14 дней и их функция не была нарушена [12, 13]. В этих и некоторых других публикациях представлены данные только о содержании тромбоцитов в крови и о результатах некоторых классических гемостазиологических тестов (протромбиновый индекс, агрегация тромбоцитов и др.).

В нашем исследовании мы использовали автоматизированный анализ крови, основанный на принципах флуоресцентной проточной цитометрии и импедансного измерения с гидродинамическим фокусированием, что позволяет не только с высокой точностью определять количество тромбоцитов, но и их морфологические характеристики, прежде всего – объемные. Это позволило выявить незначительное увеличение параметров, отражающих величину пула крупных тромбоцитов. Можно полагать, что патофизиологический смысл обнаруженных изменений заключается в умеренной реактивной активации тромбоцитопоэза [13, 14], что логично после многократных эксфузий тромбоцитов. Это также соответствует полученным данным об увеличении уровня плазменного тромбопоэтина у доноров [15]. При этом корреляционной зависимости между числом донаций и тромбоцитарными параметрами не обнаружено. Кроме того, у регулярно сдающих кровь доноров изученные характеристики тромбоцитов не выходят

за пределы референтных величин, что указывает на адекватное функционирование механизмов регуляции тромбоцитопоэза у доноров и отсутствие негативного влияния донаций крови, и в частности – цитофереза, на организм.

На основании достаточного количества публикаций может сложиться ошибочное впечатление, что состояние кроветворения у доноров детально изучено. Однако научный поиск в данном направлении продолжается. Регулярное донорство остается триггером, вызывающим «гемопозитический стресс», проявления и механизмы которого требуют расшифровки. Например, в течение последнего года дискутируется вопрос о клональном гемопоэзе у доноров, связанном с мутациями в генах *DNMT3A* и *TET2*. Возможно, это является результатом селекции клонов с повышенной чувствительностью к эритропоэтину. Наличие данных мутаций не повышает риск возникновения злокачественных клонов, а скорее всего оказывает положительный эффект на состояние популяции эритропоэтин-чувствительных кроветворных клеток [16, 17]. Это не только подчеркивает безопасность регулярного донорства крови, но и может открыть новые механизмы, объясняющие отличное здоровье большинства доноров, что также требует дальнейшего анализа.

Заключение

Использование автоматизированного анализа крови позволило дать достаточно подробную характеристику тромбоцитарных параметров доноров крови и тромбоцитов. Применение в трансфузиологии новых простых и экономичных методик оценки тромбоцитов расширяет возможности лабораторного мониторинга состояния гемопоэза.

В проведенном исследовании мы не выявили патологических отклонений показателей тромбоцитарного звена у доноров крови и ее компонентов. В контексте продолжающейся в профессиональном сообществе дискуссии – нужно ли пересматривать величину предела содержания тромбоцитов для повторных донаций крови, в том числе – с помощью аппаратного цитофереза [18], мы на основании полученных нами данных и анализа публикаций последних лет, не видим причин для этого, так как не выявлены негативные эффекты регулярного донорства на состояние тромбоцитарного звена.

Литература

(п.п. 1–4; 6–9; 11–18 см. References)

- Данилова И.Н., Ковтунова М.Е., Назарова Е.Л., Сухорукова Э.Е., Шерстнев Ф.С., Попцов А.Л. и др. Показатели обмена железа у регулярных доноров тромбоцитов и плазмы крови. *Гематология и трансфузиология*. 2024; 69(2): 164–77.
<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-164-177>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.79-84

10. Базарный В.В., Гребнев Д.Ю. Интерпретация клинического анализа крови. Часть 2. Тромбоциты. *Морская медицина*. 2024; 10(3): 7–13. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-3-7-13>

References

1. Myers D.J., Collins R.A. *Blood Donation*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30247842
2. Kalus U., Pruss A., Wodarra J., Kiesewetter H., Salama A., Radtke H. Influence of blood donation on levels of water-soluble vitamins. *Transfus Med*. 2008; (6): 360–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2008.00897.x>
3. Pfeiffer H., Hechler J., Zimmermann R., Hackstein H., Achenbach S. Iron store of repeat plasma and platelet apheresis donors. *Clin Lab*. 2021; 67(2). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200506>
4. Syal N., Kukar N., Arora H., Kaur A., Handa A., Maharishi R.N. Assessment of pre and post donation changes in hematological parameters and serum calcium and magnesium levels in plateletpheresis donors. *J Family Med Prim Care*. 2022; 11(4): 1489–92. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1409_21
5. Danilova I.N., Kovtunova M.E., Nazarova E.L., Suhorukova E.E., Sherstnev F.S., Popcov A.L., et al. Iron metabolism indices in regular donors of platelets and blood plasma *Gematologiya i transfuziologiya*. 2024; 69(2): 164–77. (in Russian) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-2-164-177>
6. Ashok C., Mahto S., Kumari S., Kumar A., Deepankar, Vidyapati, Prasad M., et al. Impact of plateletpheresis on the hemoglobin, hematocrit, and total red blood cell count: An updated meta-analysis. *Cureus*. 2024; 16(6): e61510. <https://doi.org/10.7759/cureus.61510>
7. Zhou Q., Yu X., Cai Y., Liu L. Changes in pre- and post-donation platelet function in plateletpheresis donors. *Transfus Clin Biol*. 2017; 24(4): 417–21. <https://doi.org/10.1016/j.traci.2017.05.003>
8. Feng Q., Zhu F., Li C., Guo B., Ye J., Chen J. Effect of frequency of platelet apheresis on coagulation function in donors: a prospective cohort study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019; 35(4): 736–41. <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01130-9>
9. Sandfeld-Paulsen B., Pedersen L.Ø., Damgaard T.K., Kristiansen H.P. Reference intervals for platelet large cell ratio, platelet distribution width, plateletcrit and standard haematological parameters determined on the Sysmex XN-10 in a cohort of 30,917 Danish blood donors. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022; 82(6): 439–45. <https://doi.org/10.1080/00365513.2022.2116727>
10. Bazarnyi V.V., Grebnev D.Yu. Interpretation of clinical blood test. part 2. Platelets. *Morskaya meditsina*. 2024; 10(3): 7–13. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-3-7-13> (in Russian)
11. Pedini P., Baudey J.B., Pouymayou K., Falaise C., Ibrahim-Kosta M., Vélér M., et al. Screening platelet function in blood donors. *C. Transfusion*. 2022; 62(8): 1643–51. <https://doi.org/10.1111/trf.16990>
12. Thokala R.P., Radhakrishnan K., Anandan A., Panicker V.K. Recovery of platelet count among apheresis platelet donors. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(12): EC01–EC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21070.8997>
13. Bodrova V.V., Shustova O.N., Khaspekova S.G., Mazurov A.V. Platelet reticulated forms, size indexes and functional activity. Interactions in healthy volunteers. *Platelets*. 2022; 33(3): 398–403. <https://doi.org/10.1080/09537104.2021.1922659>
14. Wang W., Tao S., Zhang X., Wang W., Xu Y., Liang W. The value of combined detection of megakaryocyte and platelet parameters for the diagnosis of primary immune thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022; 28: 10760296221106779. <https://doi.org/10.1177/10760296221106779>
15. Hans R., Pahwa D., Paul P., Kaur J., Saikia B., Sharma R.R., et al. Serial analysis of hematological, biochemical, and immunological parameters alterations in regular healthy voluntary donors during plateletpheresis donation. *Asian J Transfus Sci*. 2023; 17(2): 157–63. https://doi.org/10.4103/ajts.ajts_119_22
16. Karpova D. Clonal hematopoiesis in frequent whole blood donors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023; 2023(1): 299–304. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000483>
17. Karpova D., Encabo H.H., Donato E. Frequent whole blood donations select for DNMT3A variants mediating enhanced response to erythropoietin. *medRxiv*. 2022; 140 (Suppl. 1): 8605–06. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-167821>
18. Pabbi S., Tiwari A.K., Aggarwal G., Sharma G., Marik A., Luthra A.S., et al. Reference interval of platelet counts and other platelet indices in apparently healthy blood donors in North India according to Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines: Need to redefine the platelet count cutoffs for repeat plateletpheresis donation? *Asian J Transfus Sci*. 2022; 16(2): 245–50. https://doi.org/10.4103/ajts.AJTS_121_20

Сведения об авторах:

Базарный Владимир Викторович, доктор мед. наук, проф., засл. деятель науки, гл. науч. сотр. отдела общей патологии ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru;

Гаренских Наталья Витальевна, канд. мед. наук, зав. станцией переливания крови, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»;

Ахманаева Евгения Юрьевна, врач клин. лаб. диагностики станции переливания крови, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»;

Копенкин Максим Александрович, мл. науч. сотр. отдела общей патологии ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Гребнев Дмитрий Юрьевич, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

© Саркисян Н.С., 2025

УДК 616.9-078:579.841.93

Саркисян Н.С.

Прогностические маркеры течения бруцеллёзной инфекции

ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, 355035, Ставрополь, Россия, ул. Советская, д. 13–15

Введение. Анализ научной литературы показал, что нарушения в системе гемостаза при бруцеллёзе развиваются вследствие системного характера инфекции и приводят к эндотелиальной дисфункции. Состояние гемостатической системы организма при бруцеллёзной инфекции остаётся практически не изученным, что создаёт предпосылки для дальнейшего исследования. Выявление диагностических маркеров может способствовать оценке прогноза течения и раннему выявлению риска развития сосудистых осложнений. **Цель** исследования – определение маркеров антикоагулянтной системы гемостаза и значения васкулоэндотелиального фактора в оценке прогноза течения бруцеллёза.

Методика. Объект исследования – больные с диагнозом «острый бруцеллёз», ($n=78$), поступившие в бруцеллёзное отделение ГКБ №2 г. Ставрополя, и инфекционную больницу Республики Дагестан. Материалом для исследования служила сыворотка/плазма крови больных острым бруцеллёзом. В контрольную группу были включены 34 человека, не переболевших бруцеллёзом и не вакцинированных против этой инфекции. Анализ уровня анти-тромбина III в плазме крови проводили хромогенным методом; определение концентрации протеина С выполнено оптическим методом с применением фотометра; на автоматическом анализаторе проведено исследование концентрации фибриногена, ортофенантролиновым тестом проведена оценка растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), концентрацию васкулоэндотелиального фактора (VEGF) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. В острую фазу заболевания у больных острым бруцеллёзом отмечалось снижение уровня первичных антикоагулянтов в плазме крови (антитромбина III, протеина С), повышение фибриногена, и как следствие, увеличение концентрации вторичного антикоагулянта (растворимых фибрин-мономерных комплексов) относительно данных контрольной группы. Выявлено увеличение концентрации эндотелиального маркера – васкулоэндотелиального фактора.

Заключение. Длительная персистенция бруцелл приводит к достаточно продолжительному, однако не выраженному воспалению, обуславливая развитие защитно-приспособительной реакции, направленной на поддержание системы гемостаза. Исследуемые показатели (антитромбин III, протеин С, фибриноген, РФМК, VEGF), являясь диагностически значимыми в оценке прогноза течения бруцеллёзной инфекции.

Ключевые слова: бруцеллёз; маркеры гемостаза; антикоагулянты

Для цитирования: Саркисян Н.С. Прогностические маркеры течения бруцеллёзной инфекции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 85–91.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

Участие автора: анализ научной литературы, концепция и дизайн исследования, проведение исследований, сбор и описание материала, подготовка иллюстративного материала, утверждение окончательного варианта статьи – Саркисян Н.С.

Для корреспонденции: Саркисян Нушик Сааковна, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Sarkisyan N.S.

Prognostic markers for the course of brucellosis infection

Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, 13–15 str. Sovetskaya, Stavropol, 355035, Russian Federation

Introduction. Studies have shown that hemostatic disorders in brucellosis develop due to the systemic nature of the infection and lead to endothelial dysfunction. The state of the hemostatic system in brucellosis infection remains virtually unstudied, which warrants further research. Identification of diagnostic markers can help assess the prognosis of the disease and early detection of the risk for developing vascular complications. **The aim** of the study was to determine markers of the anti-coagulant hemostatic system and the importance of vascular endothelial factor in assessing the prognosis of brucellosis.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

Methods. The study included patients diagnosed with acute brucellosis ($n = 78$) who were admitted to the Brucellosis Department of Stavropol and the hospital for infectious diseases of the Republic of Dagestan. The study material was blood serum/plasma from patients with acute brucellosis. The control group consisted of 34 individuals who had not had brucellosis and were not vaccinated against this infection. The plasma concentration of antithrombin III was measured by the chromogenic method; the concentration of protein C was determined photometrically; the concentration of fibrinogen was measured using an automatic analyzer; soluble fibrin-monomer complexes (SFMC) were assessed by the orthophenanthroline test; and the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. In the acute phase of the disease, patients with brucellosis had decreases in the plasma concentrations of primary anticoagulants (antithrombin III, protein C), an increase in fibrinogen, and, as a consequence, an increase in the concentration of the secondary anticoagulant (SFMC) relative to the control group. The concentration of the endothelial marker, vascular endothelial factor, was increased.

Conclusion. Long-term persistence of brucellosis leads to a rather lengthy, but not pronounced inflammation that results in the development of a protective adaptive reaction aimed at maintaining the hemostatic system. The studied indicators (antithrombin III, protein C, fibrinogen, SFMC, VEGF) are diagnostically significant in assessing the prognosis of the course of brucellosis infection.

Keywords: brucellosis; hemostasis markers; anticoagulants

For citation: Sarkisyan N.S. Prognostic markers for the course of brucellosis infection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 85-91. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

Author's contribution: analysis of scientific literature, concept and design of research, conducting research, collecting and describing material, preparing illustrative material, approval of the final version – Sarkisyan N.S.

For correspondence: **Nushik S. Sarkisyan**, Ph.D., head of the department of consulting and Preventive Work – Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Information about the authors:

Sarkisyan N.S., <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>

Financing. The work had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received: 28.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Бруцеллёз остается одной из наиболее распространенных инфекций в группе особо опасных зоонозов, имеющих значительный удельный вес в инфекционной патологии, клиническое течение которого характеризуется полиморфизмом, отсутствием патогномичных признаков и развитием хронических рецидивирующих форм болезни, свидетельствующем о системном поражении.

Учитывая сродство бруцелл к ретикулоэндотелиальной системе при бруцеллёзе часто встречается диффузное поражение печени, которое обычно носит доброкачественный характер и проявляется гепатоспленомегалией, цитолитическим синдромом [1, 2]. Печень играет ключевую роль в первичном и вторичном гемостазе, и является местом синтеза всех факторов свёртывания и их ингибиторов. Заболевания печени приводят к нарушениям в системе гемостаза, но при этом сохраняется баланс между свёртывающей и противосвёртывающей системами со сниженным резервом, и этот баланс легко нарушается в ту либо в другую сторону [3].

Приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C, протеин S и др.) может наблюдаться на фоне воспалительных реакций, при хронических, инфекционных заболеваниях [2]. Известно, что на фоне тяжелых бактериальных или вирусных инфекций одним из осложнений дефицита факторов противосвёртывающей системы является фульминантная пурпура (ФП), которая сопровождается развитием тромбозов мелких сосудов кожи и мягких тканей. При этой форме ФП возникает дисбаланс естественных анти- и прокоагулянтов, обусловленный воздействием бактериальных эндотоксинов на клетки эндотелия сосудов, в результате чего уменьшается уровень протеина C, протеина S и антитромбина III [2]. При воспалительном ответе уровень антитромбина снижается за счёт потребления и разрушения нейтрофильной эластазой, так и сниженного синтеза (антитромбин синтезируется клетками печени и частично эндотелием) [4].

Антитромбин III является одним из ключевых регуляторов системы гемостаза в норме, он определяет примерно 75% всего антикоагулянтного потенциала плазмы, реа-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

лизуемого через инактивацию тромбина. Данный антикоагулянт ингибирует тромбин, образуя с ним необратимый антитромбин-тромбиновый комплекс, который затем метаболизируется в ретикулоэндотелиальной системе [5, 6]. Недостаточность антитромбина III неспособно в полной мере ингибировать повышенный уровень тромбинемии, что может привести к тромботическим осложнениям.

Другим маркером антикоагулянтной системы организма, обеспечивающим регуляцию свёртывания крови является протеин С, который синтезируется в печени при участии витамина К, активируется тромбином, связанным с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток [7]. Система протеина С является важным связующим звеном процесса свёртывания крови, объединяя сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз и фибринолиз [8].

Специфическим маркером тромбинемии при активации свёртывания крови является определение количества фибрин-мономерных комплексов в плазме крови. Прогностическим показателем, отражающим состояние системы микроциркуляции, является оценка уровня васкулоэндотелиального фактора (VEGF) [9].

Таким образом, анализ научной литературы, позволяет рассматривать данные показатели одновременно как маркеры гемостаза и воспаления, патофизиологическую роль которых в патогенезе бруцеллёзной инфекции необходимо изучить с целью оценки прогноза и тяжести течения инфекции. **Цель** исследования – определение маркеров антикоагулянтной системы гемостаза и значения васкулоэндотелиального фактора в оценке прогноза течения бруцеллёза.

Методика

Исследован клинический материал (плазма/сыворотка крови) от 78 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом «Острый бруцеллёз», поступивших в течение 2023–2024 гг. в инфекционное отделение, специализированное по диагностике, лечению и профпатологии бруцеллёза ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2» г. Ставрополя и ГБУ Республики Дагестан «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С.М. Магомедова». Образцы крови были получены при поступлении больных в стационар. В контрольную группу были включены 34 человека, не переболевших бруцеллёзом и не вакцинированных против этой инфекции.

Критерии исключения из исследования: острые инфекционные заболевания (кроме бруцеллёза), обострение тяжелых соматических заболеваний, опухоли любой локализации, диффузные заболевания соединительной ткани.

Отбор и рандомизацию больных бруцеллёзом производили в соответствии с индивидуальными регистрационными картами больных (истории болезни) с учетом классификации клинических форм бруцеллёза по Г.П. Рудневу (1955). Все больные острым бруцеллёзом имели среднюю степень тяжести течения болезни, в фазе компенсации. По характеру очаговых поражений преобладала комбинированная форма (локомоторная и висцеральная) бруцеллёза.

Все обследуемые дали информированное добровольное согласие на участие в настоящих исследованиях (согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ред. от 28.12.2024). Клинические исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (заключение локального этического комитета № 109 от 19 мая 2022 г.).

Преаналитический этап лабораторных исследований проводили в соответствии с существующими приказами и рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по контролю качества лабораторных исследований. Образцы венозной крови забирали в пробирку с активатором свертывания цитратом натрия 3,8%. Обеззараживание исследуемого материала (крови) осуществляли в соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Исследование уровня антитромбина III проведено с использованием тест-системы «Анти тромбин III-тест», (РеаХром-АТ III), которая позволила провести количественное определение данного показателя в плазме крови хромогенным методом. Определение концентрации протеина С осуществлено с применением набора реагентов для определения активности протеина С оптическим методом (Реахром-Протеин С) с применением фотометра фотоэлектрического КФК-3-1. Ортофенантролиновым тестом было проведено исследование растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Концентрацию васкулоэндотелиального фактора (VEGF) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «Вектор-БЕСТ». Определение уровня фибриногена проводили на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact (Roche diagnostics, Франция), с применением набора реагентов: STA®-Fibrinogen.

Для статистического анализа независимых выборок использовали t-критерий Стьюдента, исходные данные в сравниваемых группах распределились по закону нормального распределения, уровень достоверности принимали равным при $p \leq 0,05$.

Результаты

В ходе проведенного исследования у больных острым бруцеллёзом концентрация антитромбина III составила $59,3 \pm 1,8\%$ (показатель группы больных из Республики Дагестан) и $65,2 \pm 2,47\%$ (показатель группы больных из Ставропольского края). Полученный результат ниже уровня в группе контроля ($87,4 \pm 8,26\%$), $p \leq 0,05$ и референсного интервала (66–120%). Анализ данных показал снижение уровня антитромбина III по сравнению с контрольной группой, что может указывать на склонность к тромбообразованию.

Во всей выборке больных острой формой бруцеллёза также наблюдалась тенденция снижения концентрации протеина С по сравнению с контролем и референсными значениями. Содержание протеина С в плазме крови у больных из Республики Дагестан составило – $66,3 \pm 4,19\%$ и $67,5 \pm 4,85\%$ у больных из Ставропольского края. Данные показатели ниже, в сравнении со значениями контрольной группы ($87,3 \pm 7,6\%$), $p \leq 0,05$ и референсного диапазона (70–140%). Можно полагать, что пониженный уровень протеина С при острой форме заболевания обусловлен его израсходованием, что свидетельствует о возможном развитии тромботических нарушений.

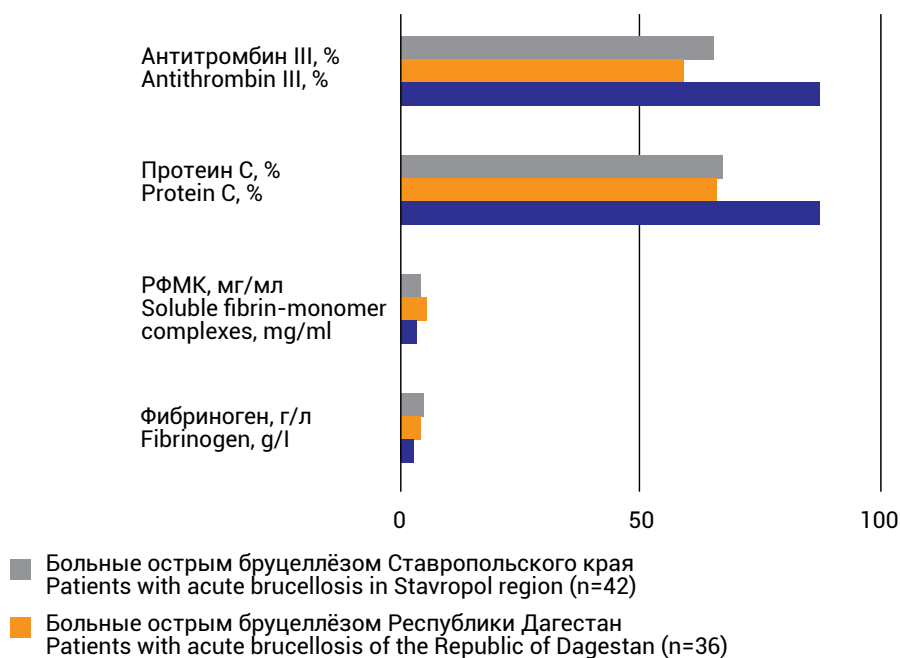
В исследуемых группах одновременно проведена оценка маркера тромбинемии посредством исследования вторичного антикоагулянта – растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). В ходе проведенного исследования показан повышенный уровень РФМК в плазме крови

у больных острым бруцеллёзом Ставропольского края и Республики Дагестан $5,57 \pm 1,1$ мг/мл и $4,75 \pm 0,37$ мг/мл, соответственно, $p < 0,05$, что превышает референсный интервал (3,38–4,50 мг/мл), и значения контрольной группы – $4,11 \pm 0,23$ мг/мл. Концентрация фибриногена в плазме крови контрольной группы составила – $3,34 \pm 0,13$ г/л, в группе больных острым бруцеллёзом Республики Дагестан – $5,0 \pm 0,29$ г/л ($p < 0,05$); в группе больных острой формой бруцеллёза Ставропольского края – $5,29 \pm 0,15$ г/л ($p < 0,05$). Повышение уровня фибриногена относительно контрольных значений указывает на повышенную вязкость крови, но ее свёртывание *in vitro* не ускоряется [10], следовательно, возрастает риск развития тромбозов и ишемии органов и тканей. Повышение концентрации фибриногена характерно для острофазной воспалительной реакции. Фибриноген – белок острой фазы, принимающий участие в процессе свёртывания; тем самым он обеспечивает связь между воспалением и коагуляцией [11]. При оценке значения васкулоэндотелиального фактора (VEGF) в прогнозе течения бруцеллёзной инфекции показано увеличение уровня маркера во всей выборке – $294,4 \pm 23,6$ мЕ/мл, в сравнении со значением в контрольной группе $68,3 \pm 7,7$ мЕ/мл ($p \leq 0,05$).

Результаты проведённых исследований представлены на рисунке.

Обсуждение

Вызванная воспалительным процессом активация свёртывания крови проявляется повышенной внутрисосу-



Различие показателей в опытных и контрольной группах, $p \leq 0,05$.

The difference of the indicators in the experimental and control groups, $p \leq 0,05$.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

дистой генерацией тромбина с потреблением естественных антикоагулянтов [6]. Результат нашего исследования указывает на дисбаланс в антикоагулянтном звене системы гемостаза у пациентов с острой формой бруцеллёза, который может способствовать развитию тромботических осложнений.

Полученные данные подтверждают исследования А. Davoudi и соавт. [12], F. Faraji и соавт. [13], М. Koubaa и соавт. [14], Z. Yao и соавт. [15] в которых описаны случаи тромбоза глубоких вен, внутричерепных сосудов, сосудов нижних конечностей, ассоциированных с бруцеллёзной инфекцией. Патогенез этого редкого сердечно-сосудистого осложнения при бруцеллёзе четко не описан, но может быть вызван различными причинами, включая прямое повреждение эндотелия, гранулематозный эндофлебит, индукцию воспаления, повреждение периваскулярной ткани инфекцией, гиперкоагуляцию [15, 16]. В научной литературе опубликован случай сепсиса, вызванный *Brucella melitensis*, который протекал остро с клиническими и гематологическими проявлениями диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии [17].

Проведённое исследование свидетельствует о повышении маркера коагуляции и фибринолиза – РФМК, увеличении концентрации фибриногена (маркер воспаления и гемостаза) в острую фазу заболевания. Известно, что в процессе свёртывания крови формируются вторичные антикоагулянты: продукты деградации фибрина – РФМК, которые образуются в ответ на гиперфибриногению в процессе фибринолиза [18]. Полученные данные, показывают, что длительное воздействие (персистенция) бруцелл приводит к системному воспалению, проявляющемуся активацией процесса гемокоагуляции, что косвенно свидетельствует об увеличении в плазме крови РФМК. Несмотря на то, что с точки зрения патогенеза инфекционного процесса данную реакцию можно расценить как защитную, направленную против инфицированной клетки-хозяина, выявленные патофизиологические изменения приводят к сдвигам показателей фибринолитической системы гемостаза у больных бруцеллёзом, что следует рассматривать как одно из ключевых звеньев при оценке прогноза течения инфекции.

Анализ данных показал, что у 7,35 % обследуемых больных острым бруцеллёзом клинически отмечались гемостазиологические изменения капиллярного типа – микроангиопатии/капилляротоксикоз. Клинические данные подтверждают исследование Ш.А. Кулжановой [19] в котором описан случай развития вторичного геморрагического васкулита при бруцеллёзной инфекции. В исследовании Р. Korkmaz и соавт. [16] продемонстрирован клинический случай рецидивирующего васкулита у пациентки

с диагнозом бруцеллёз. Исследование S. Turkoglu и соавт. [20] показало наличие васкулита мелких сосудов у пяти пациентов с диагнозом бруцеллёз, и у трёх отмечался васкулит крупных сосудов. Васкулит наблюдался у пациента с нейробруцеллёзом в исследовании B. Sunal и соавт. [21]. Заболевание, вызываемое *Brucella spp.* может клинически проявляться васкулопатиями [22]. По данным научной литературы поражение кожи гемостазиологического характера у больных бруцеллёзом в виде эритемы, папул, петехий, крапивницы и васкулита выявляется в пределах от 0,4 до 17% [16].

Патологические изменения в системе гемостаза способствуют ослаблению барьерных свойств эндотелия, приводя к нарушению в системе микроциркуляции крови и развитию эндотелиальной дисфункции.

Полученные в ходе исследования данные указывают на повышение синтеза васкулоэндотелиального фактора при бруцеллёзе, что может носить как компенсаторный характер, обеспечивающий «выживание» и пролиферацию эндотелиальных клеток, так и способствовать развитию эндотелиальной дисфункции. При длительном воздействии эндотоксина бруцелл (эндогенная интоксикация, бактериемия) содержание эндотелиальных маркеров воспаления повышается, наблюдается дисбаланс в системе гемостаза, компенсаторные механизмы истощаются, что вызывает нарушение нормального функционирования эндотелиоцитов и, как следствие, приводит к дисфункции эндотелия и нарушению микроциркуляции. Исследование данных процессов может сыграть роль в совершенствовании прогнозирования течения заболевания [23].

Заключение

Длительная персистенция, внутриклеточное паразитирование в клетках мононуклеарно-макрофагальной системы возбудителя бруцеллёза приводит к формированию системного воспалительного ответа, ведущего к изменениям показателей антикоагулянтной системы гемостаза, что обусловлено механизмом потребления естественных (первичных) антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С). При остром бруцеллёзе выявляются нарушения в системе гемостаза, но, несмотря на это организм поддерживает баланс между процессами свёртывания и антикоагулянтными функциями, снижая риски тромбообразования, что свидетельствует об адаптивной способности организма к воздействию бруцеллёзной инфекции. Результат длительной персистенции бруцелл, приводит к достаточно продолжительному, однако не выраженному воспалению, поддерживая процессы коагуляции. Дальнейшие комплексные исследования маркеров системы гемостаза позволят оценить прогноз течения бруцеллёзной инфекции и развития васкулярных осложнений.

Литература

(п.п. 1; 5; 8; 12–17; 20–22 см. References)

2. Гордеева О.Б., Доброток А.В., Андреева И.В., Довгань Е.В., Егорова О.А., Каргин В.С. Проблема дефицита факторов противосвёртывающей системы. Клинический пример. *Лечащий врач*. 2023; 26(12): 57–62. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.008>
3. Макацария А.Д., Серов В.Н., Суконцева Т.А., Бицадзе В.О., Шкода А.С., Хизроева Д.Х. и др. Вопросы патогенеза коагулопатии при септическом шоке. *Акушерство и гинекология*. 2019; 10: 13–9. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10.13-21>
4. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор). Часть I. Не-холестатические заболевания печени и гемостаз. *General Reanimatology*. 2019; 15(5): 74–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87>
6. Редкин И.В., Лопатин А.Ф., Скрипкин Ю.В., Самойленко В.В., Лихванцев В.В. Определение уровня антитромбина позволяет прогнозировать клинические исходы сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15(3): 41–6. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-3-41-46>
7. Хизроева Д.Х., Михайлиди И.А., Стулёва Н.С. Значение определения протеина С в акушерской практике. *Практическая медицина*. 2013; 7(76): 52–7.
9. Михайличенко В.Ю. Роль VEGF в ангиогенезе при норме и патологии. *Новообразование*. 2010; 1(5): 174–81.
10. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. Т. 1. Ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. М.: ГЭОТАР-медиа, 2012.
11. Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Жуков С.В., Морозова А.Д., Рыжова Т.С. Муравлянцева М.М. и др. Актуальные маркеры воспаления в клинической практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 3. <https://doi.org/10.17513/spno.31653>
18. Батищева Г.А., Болотских В.И., Чернов Ю.Н., Жданов А.И., Сомова М.Н., Гончарова Н.Ю. и др. Лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, в схемах и таблицах: учебное пособие. Воронеж; 2019.
19. Кулжанова Ш.А. Нарушения системы гемостаза при бруцеллёзе. *Медицинский журнал западного Казахстана*. 2009; 2(22): 142–4.
23. Саркисян Н.С., Куличенко А.Н. Значение дисфункции эндотелия в патогенезе бруцеллёза. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023; 12(1): 105–9. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-105-109>
- diseases and hemostasis. *General Reanimatology*. 2019; 15(5): 74–87. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-5-74-87> (in Russian)
5. Levi M., T. van der Poll, Buller H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004; 109(22): 2698–704. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A>
6. Redkin I.V., Lopatin A.F., Skripkin Yu.V., Samoylenko V.V., Likhvantsev V.V. Determination of the level of antithrombin allows predicting clinical outcomes of sepsis. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2018; 15(3): 41–6. (in Russian) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-3-41-46>
7. Khizroeva D.Kh., Mikhailidi I.A., Stuleva N.S. Importance of protein C determination in obstetric practice. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 7(76): 52–7. (in Russian)
8. Mosnier L.O., Griffin J.H. Protein C anticoagulant activity in relation to anti-inflammatory and antiapoptotic activities. *Front. Biosci*. 2006; 11: 2381–99. <https://doi.org/10.2741/1977>
9. Mikhailichenko V.Yu. The role of VEGF in angiogenesis in norm and pathology. *Novoobrazovanie*. 2010; 1(5): 174–81. (in Russian)
10. Dolgov V.V., Menshikov V.V. *Clinical laboratory diagnostics: national leadership*. [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsional'noe rukovodstvo]. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-media; 2012. (in Russian)
11. Morozov A.M., Sorokovikova T.V., Zhukov S.V., Morozova A.D., Ryzhova T.S. Muravlyantseva M.M., et al. Current markers of inflammation in clinical practice. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 3. <https://doi.org/10.17513/spno.31653> (in Russian)
12. Davoudi A.R., Tayebi A., Najafi N., Kasiri E. Deep vein thrombosis as a rare complication of brucellosis. *Caspian J. Intern Med*. 2014; 5(2): 127–9.
13. Faraji F., Didgar F., Talaie-Zanjani A., Mohammadbeigi A. Uncontrolled seizures resulting from cerebral venous sinus thrombosis complicating neurobrucellosis. *J. Neurosci. Rural. Pract*. 2013; 4(3): 313–6. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.118780>
14. Koubaa M., Frigui M., Cherif Y., Jallouli M., Kaddour N., Jemaa M.B., et al. Deep vein thrombosis associated with acute brucellosis: a case report and review of the literature. *Korean J. Intern. Med*. 2013; 28(5): 628–30. <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.5.628>
15. Yao Z., Zhao J., Wu Zh. A rare case of deep vein thrombosis in both lower limbs associated with brucellosis. *Asian J. Surg*. 2024; S1015–9584(24)01899–2. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.08.159>
16. Korkmaz P., Kadir M., Namdar N.D., Özmen A., Uyar C., Değer A.N. A case of brucellosis with recurrent attacks of vasculitis. *Case Rep. Infect. Dis*. 2016; 2016: 5740589. <https://doi.org/10.1155/2016/5740589>
17. Turunc T., Demiroglu Y.Z., Kizilkilic E., Aliskan H., Boga C., Arslan H. A case of disseminated intravascular coagulation caused by Brucella melitensis. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2008; 26(1): 71–3. <https://doi.org/10.1007/s11239-007-0065-1>
18. Batishcheva G.A., Bolotskikh V.I., Chernov Yu.N., Zhdanov A.I., Somova M.N., Goncharova N.Yu. *Medicines affecting hemostasis, in regimens and tables: training manual*. [Leкарstvennyye preparaty, vliyayushchie na gemostaz, v skhemakh i tablitsakh: uchebnoe posobie]. Voronezh; 2019. (in Russian)
19. Kulzhanova Sh.A. Disorders of the hemostasis system in brucellosis. *Meditsinskiy zhurnal zapadnogo Kazakhstanana*. 2009; 2(22): 142–4. (in Russian)
20. Turkoglu S.A., Halicioglu S., Sirmatel F., Yildiz M., Yildiz N., Yildiz S. Vasculitis and neurobrucellosis: Evaluation of nine cases using radiologic findings. *Brain and Behavior*. 2018. 8: e00947. <https://doi.org/10.1002/brb3.947>

References

1. Chourmouzi D., Boulogianni G., Kalomenopoulou M., Kanellos I., Drevelegas A. Brucella liver abscess; imaging approach, differential diagnosis, and therapeutic management: a case report. *Cases Journal*. 2009; 2: 7143. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-7143>
2. Gordeeva O.B., Dobrotok A.V., Andreeva I.V., Dovgan E.V., Egorova O.A., Kargin V.S. The problem of deficiency of anticoagulant factors. Clinical example. *Lechashchii vrach*. 2023; 26(12): 57–62. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.008> (in Russian)
3. Makatsaria A.D., Serov V.N., Sukontseva T.A., Bitsadze V.O., Shkoda A.S., Khizroeva D.Kh. et al. Pathogenesis of coagulopathy in septic shock. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 10: 13–9. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10.13-21> (in Russian)
4. Reshetnyak V.I., Maev I.V., Reshetnyak T.M., Zhuravel S.V., Pisarev V.M. Liver diseases and hemostasis (review). Part I. Non-cholestatic liver

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.85-91

21. Sunal B.S., Özgür C., Deniz Ç., Altun E. Neurobrucellosis presenting with tumor-like lesion and Vasculitic Involvement. *Balkan Med J.* 2024; 41(4): 308–9.
<https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-3-25>
22. Mengeloglu Z., Sünnetcioglu M., Tosun M., Küçükbayrak A., Ceylan R.M., Baran A.I., et al. High asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with brucellosis. *Inflammation.* 2014; 37(1): 127–31.
<https://doi.org/10.1007/s10753-013-9720-1>
23. Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N. The Importance of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Brucellosis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2023; 12(1): 105–9. (in Russian)
<https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-105-109>

Сведения об авторе:

Саркисян Нушик Сааковна, канд. мед. наук, зав. отделом консультационно-профилактической работы, врач клин. лаб. диагностики, ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Краткие сообщения

© Тишевская Н.В., Головнева Е.С., 2025

УДК 612.146.2

Тишевская Н.В., Головнева Е.С.

Лимфоцитарная РНК улучшает микроциркуляцию в интенсивно работающих скелетных мышцах

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Цель: доказать значимость лимфоидных РНК-регуляторных механизмов для поддержания кровотока в микроциркуляторном русле интенсивно работающих скелетных мышц. **Методика.** Крысы-самцы породы Вистар были разделены на 3 группы по 6 особей: группа 1 – интактные крысы; группа 2 – крысы, участвующие в тренировочном процессе, группа 3 – крысы, участвующие в тренировочном процессе и получавшие инъекции суммарной РНК. Тренировочный процесс: 6-недельное плавание, длительность нагрузки увеличивалась каждую неделю на 5 мин (с 30 до 55 мин). РНК выделяли из лимфоцитов селезенки 30-дневной свиньи и вводили крысам, получавшим физическую нагрузку, в дозе 30 мкг/100 г (4 инъекции с частотой 1 раз в неделю). Состояние микроциркуляторного русла оценивали методом лазерной флоуметрии. Характер изменений микроциркуляции описывали с помощью стандартных и нормированных амплитудно-частотных показателей в различных диапазонах. **Результаты.** По сравнению с группой 1 в группе 2 коэффициент вариации кровотока увеличился в 1,2 раза, в группе 3 – в 1,8 раза. По сравнению с группой 1 коэффициент шунтирования в группе 2 снизился в 1,3 раза, в группе 3 – в 1,8 раза. По сравнению с группой 1 в группе 2 тонус артериол не изменился, в группе 3 – увеличился в 1,3 раза. По сравнению с группой 1 коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла в группе 2 не изменялся, в группе 3 – снизился в 1,3 раза. Показатель миогенной регуляции был одинаковым во всех группах. Нейрогенный компонент регуляции в группе 2 по сравнению с группой 1 увеличился в 1,5 раза, в группе 3 – в 2,1 раза. Эндотелиально-зависимый компонент регуляции увеличился в группе 3 по сравнению с группой 1 в 1,4 раза. Влияния дыхательного ритма и пульсовых волн были одинаковыми у крыс всех групп.

Заключение. Лимфоцитарная РНК способствует поддержанию стабильности кровотока и увеличению адаптивных возможностей регуляции сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле интенсивно работающих скелетных мышц.

Ключевые слова: РНК; микроциркуляция; скелетные мышцы

Для цитирования: Тишевская Н.В., Головнева Е.С. Лимфоцитарная РНК улучшает микроциркуляцию в интенсивно работающих скелетных мышцах. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(2): 92–96.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Тишевская Н.В.; сбор и обработка материала, статистическая обработка материала – Головнева Е.С. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Тишевская Наталья Викторовна, e-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

Tishevskaya N.V., Golovneva E.S.

Lymphocyte RNA improves microcirculation in intensively working skeletal muscles

South Ural State Medical University, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

Aim: To demonstrate the significance of lymphoid RNA regulatory mechanisms for maintaining blood flow in the microvasculature of intensively working skeletal muscles.**Methods.** Male Wistar rats were divided into 3 groups of 6 animals each: group 1, intact rats; group 2, exercising rats; group 3, exercising rats injected with RNA. The exercise was 6-week swimming, the duration of which was increased every week by 5 minutes (total from 30 to 55 min). RNA was isolated from spleen lymphocytes of 30-day-old pigs and administered to exerci0ration coefficient increased by 1.2 times in group 2 and by 1.8 times in group 3. Compared with group 1, the shunt coefficient decreased by 23.1% in group 2 and by 44.4% in group 3. Compared with group 1, the arteriolar tone did not change in group 2 and increased by 1.3 times in group 3. Compared with group 1, the microcirculatory bed resistance coefficient did not change in group 2 and decreased by 23.1% in group 3. The myogenic regulation index was similar in all groups. The neurogenic component of regulation increased by 1.5 times in group 2 and by 2.1 times in group 3 compared with group 1. The endothelium-dependent component of regulation increased by 1.4 times in group 3 compared to group 1. The effects of respiratory rhythm and pulse waves were similar in all groups.**Conclusion.** Lymphocyte RNA helps maintain blood flow stability and increase the adaptive capabilities of vascular tone regulation in the microcirculatory bed of intensively working skeletal muscles.**Keywords:** RNA; microcirculation; skeletal muscles**For citation:** Tishevskaya N.V., Golovneva E.S. Lymphocyte RNA improves microcirculation in intensively working skeletal muscles. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 92–96. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

Author's contribution: concept and design of the study, writing the text, editing the text – Tishevskaya N.V.; collection and processing of material, statistical processing – Golovneva E.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.**For correspondence:** *Natalia Tishevskaya*, MD., prof. of the Department of normal physiology of the South Ural State Medical University, e-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru**Information about the authors:**Tishevskaya N.V., <https://orcid.org/0000-0002-4912-3111>Golovneva E.S., <https://orcid.org/0000-0002-6343-7563>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 24.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

В последнее десятилетие в медицине и биологии пристальное внимание уделяется негеномным механизмам регуляции различных функций клеток и органов. Доказано, что помимо известных дистантных и паракринных механизмов, связанных с гуморальными сигналами, в организме существует особая регуляторная система, которая реализует свое действие путем передачи некодирующих РНК от регуляторных клеток клеткам-мишеням. В частности, установлено, что эритроидная ткань, помимо цитокиновых сигналов [1], в большой степени подвержена и лимфоидной РНК-регуляции [2, 3]. В данной работе было изучено влияние морфогенетически активной суммарной РНК на состояние микроциркуляторного русла в скелетной мышце на фоне длительных интенсивных физических нагрузок.

Методика

Работа выполнена на 18 крысах-самцах породы Вистар массой тела 260-310 г. Эксперимент проводился с соблюдением принципов, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, соответствовал приказу Минздрава РФ от 01.04.2016 №199Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Все болезненные манипуляции с животными проводили под общей анестезией, эвтаназия осуществлялась в отдельном от вивария помещении путем дислокации шейных позвонков. Подопытные животные были разделены на 3 группы по 6 особей: группа 1 – интактные крысы; группа 2 – контрольные крысы, в течение 6 недель участвующие в тренировочном процессе, группа 3 – крысы, в течение 6 недель уча-

ствующие в тренировочном процессе и получавшие инъекции суммарной РНК.

Тренировочный процесс представлял собой плавающую нагрузку 3 раза в неделю, длительность нагрузки увеличивали каждую неделю на 5 мин (с 30 до 55 мин).

Лимфоциты-источники морфогенетически активной РНК были выделены из селезенки свиньи (30-дневный поросенок). Суммарную РНК выделяли методом гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции [4]. Измельченную ткань селезенки гомогенизировали в однофазной смеси фенола и гуанидин-изотиоцианата (TRIzol Reagent, Invitrogen Corporation, США), при этом объем тризола в 10 раз превышал объем гомогената. Пробирки инкубировали на термошейкере при 65°C, затем центрифугировали при 10000 об/мин, после чего к раствору добавляли 1/5 объема хлороформа. После повторного центрифугирования из пробирок отбирали верхнюю водную фазу, добавляли к ней 1/10 объема 3М ацетата натрия (рН=5,2), перемешивали, а затем добавляли равный объем фенола для осаждения РНК. Осаждение проводили при -20°C в течение 10 мин. После центрифугирования выпавшую в осадок РНК дважды отмывали 70% этанолом. После высушивания РНК растворяли в деионизированной воде. Для анализа качества выделенной РНК проводили электрофорез в 1% геле агарозы (Helicon, Россия). Концентрацию полученной РНК определяли спектрофотометрическим методом по оптической плотности препарата при длине волны 260 нм. Полученную РНК лиофилизировали и хранили в стерильных флаконах при температуре +5°C.

Перед инъекцией РНК растворяли в стерильном 0,9% растворе NaCl и вводили крысам внутривенно, используя метод стерилизующей фильтрации (стерильные шприцевые насадки с диаметром пор 0,22 мкм). Каждая крыса из группы 3, начиная с первой недели тренировки, получила по 4 инъекции РНК с частотой 1 раз в неделю, доза РНК при каждом введении составляла 30 мкг/100 г веса, объем вводимого раствора – 0,5 мл.

Состояние микроциркуляторного русла оценивали методом лазерной флоуметрии на анализаторе «ЛАККОП» (НПО «ЛАЗМА», Россия). Для этого под общей анестезией (золетил в дозе 10 мг/кг массы внутримышечно, «VIRBAC», Франция) рассекали кожные покровы в области двуглавой мышцы бедра (*m. biceps femoris*), устанавливали датчик прибора на мышечную ткань и фиксировали его к коже полосками липкой ленты. Характер микроциркуляции описывали с помощью стандартных и нормированных амплитудно-частотных показателей в различных диапазонах [5].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного пакета прикладных программ: Excel 2020 и PAST версии 4.03. Набор групп сравнения

производился с помощью последовательного критерия отношения правдоподобия Вальда [6]. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический метод Манна-Уитни, статистически значимыми считали различия $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки ($M \pm m$).

Результаты

По сравнению с контрольными показателями (группа 1) в скелетных мышцах крыс, подвергнутых длительной физической нагрузке (группа 2), на фоне неизменного тонуса артериол коэффициент вариации кровотока увеличился в 1,2 раза, а коэффициент шунтирования в микроциркуляторном русле снизился в 1,3 раза (см. табл.). Введение тренирующимся животным лимфоцитарной РНК (группа 3) привело к более выраженным изменениям указанных показателей. Коэффициент вариации кровотока стал в 1,8 раза больше, чем у интактных крыс, достоверно превысив значения, зарегистрированные в группе 2, на 48%. Коэффициент шунтирования у крыс группы 3 оказался в 1,8 раза ниже, чем у интактных животных, и на 27% меньше, чем в группе сравнения (группа 2). Кроме того, в мышцах крыс, получивших лимфоцитарную РНК, достоверно увеличился тонус артериол и достоверно снизился коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла.

Среди нормированных показателей, отражающих вклад различных систем в поддержание кровотока в микроциркуляторном русле, у всех подопытных животных было отмечено отсутствие изменений показателя миогенной регуляции. Нейрогенный компонент, напротив, продемонстрировал существенный прирост: по сравнению с интактными крысами в группе 2 его значение увеличилось в 1,5 раза, в группе 3 – в 2,1 раза. Эндотелиально-зависимый компонент увеличился только в мышцах крыс, получивших суммарную РНК. Влияния дыхательного ритма и пульсовых волн были одинаковыми у всех экспериментальных животных.

Обсуждение

Оценка спектральных показателей микроциркуляции выявила значимость РНК-регуляции для поддержания эффективной работы скелетных мышц. Эти данные согласуются с ранее опубликованными сведениями о том, что на микроциркуляцию в интенсивно работающих скелетных мышцах влияют некоторые микроРНК. Так, было доказано, что у тренированных животных микроРНК-126 предотвращает повреждение микрососудов, вызванное введением глюкокортикоидов [7]. В нашем эксперименте у животных, получивших лимфоцитарную РНК, сохранялись стабильность тонуса прекапиллярных артериол и выраженность пассивных изменений кровотока, происходящих

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

Влияние лимфоцитарной РНК на показатели микроциркуляции в интенсивно работающей скелетной мышце (*m. biceps femoris*)The influence of lymphocyte RNA on microcirculation parameters in intensively working skeletal muscle (*m. biceps femoris*)

Показатели/ Indicators	Интakтный контроль (группа 1) Intact control (group 1)	Физическая нагрузка (группа 2) Physical activity (group 2)	Физическая нагрузка + РНК (группа 3) Physical activity + RNA (group 3)
Стандартные показатели состояния микроциркуляторного русла (усл. ед.) Standard indicators of the state of the microcirculation (conventional units)			
Коэффициент вариации кровотока/ Blood flow variation index	6,2 ± 0,3	7,5 ± 0,4*	11,1 ± 0,5*▲
Коэффициент шунтирования в микроциркуляторном русле/ Shunt index in the microcirculation	1,4 ± 0,03	1,1 ± 0,05*	0,8 ± 0,01*▲
Тонус артериол/Arteriole tone	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,1*
Коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла/ Microcirculation resistance index	2,0 ± 0,02	1,9 ± 0,04	1,6 ± 0,02*▲
Нормированные регуляторные показатели (усл. ед.) Regulatory indicators given (conventional units)			
Миогенный компонент/Myogenic component	11,1 ± 1,2	12,7 ± 1,1	12,5 ± 0,9
Нейрогенный компонент/Neurogenic component	4,7 ± 0,7	7,0 ± 0,6*	10,1 ± 0,6*▲
Эндотелиально-зависимый компонент/Endothelial-dependent component	5,1 ± 0,6	6,1 ± 0,5	7,2 ± 0,5*
Дыхательный ритм/Respiratory rhythm	10,3 ± 0,6	11,6 ± 0,8	11,7 ± 0,7
Пульсовые волны/Pulse waves	11,4 ± 1,1	11,3 ± 0,5	12,3 ± 0,5

Примечание. * – отличия групп 2, 3 от группы 1 ($p < 0,05$); ▲ – различия между группой 3 и группой 2 ($p < 0,05$).**Notes.** * – differences between groups 2, 3 and group 1 ($p < 0,05$); ▲ – differences between group 3 and group 2 ($p < 0,05$).

вслед за колебаниями сердечного и дыхательного ритмов. Вместе с тем, лимфоцитарная РНК способствовала усилению влияния нейрогенного и эндотелиально-зависимого компонентов регуляции состояния микроциркуляторного русла, что сопровождалось увеличением тонуса артериол и повышением коэффициента вариации кровотока на фоне снижения процесса шунтирования сосудов. Подобный тип реализации регуляторных процессов, направленный на поддержание и улучшение гемодинамических характеристик микрососудистого русла и формирование состояния устойчивой адаптации [8, 9], называют мультистабильным.

Заключение

Лимфоцитарная РНК способствует поддержанию стабильности кровотока и увеличению адаптивных возможностей регуляции сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле интенсивно работающих скелетных мышц.

Литература

(п.п. 4; 7–9 см. References)

1. Тишевская Н.В., Шевяков С.А., Захаров Ю.М. Влияние гуморальных факторов на фагоцитарную активность центральных макрофагов в культуре эритробластических островков. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2002; 88(9): 1191–8.

2. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Головкина Л.Л., Муратова И.А., Рагимов А.А. О стимулирующих эритропоэз свойствах суммарной РНК лимфоцитов периферической крови при эритремии. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2015; 1(13): 33–7.
3. Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., А.А.Болотов Влияние предварительного введения суммарной РНК клеток костного мозга на динамику восстановления эритропоэза у крыс после острого гамма-облучения. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2016; 161(5): 670–3.
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. *Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информатика, нелинейность*. М.: URSS; 2016.
6. Тишевская Н.В., Болотов А.А., Захаров Ю.М. Математическое моделирование межклеточных взаимодействий в культуре эритробластических островков. *Медицинский академический журнал*. 2005; 5(4): 50–9.

References

1. Tishevskaya N.V., Shevyakov S.A., Zakharov Yu.M. The effect of humoral factors on phagocytic activity of central macrophages in the erythroblast islet culture. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2002; 88(9): 1191–8. (in Russian)
2. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Golovkina L.L., Muratova I.A., Ragimov A.A. Erythropoiesis-stimulating properties of total RNA from peripheral blood lymphocytes during erythremia. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2015; 1(13): 33–7. (in Russian)
3. Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Bolotov A.A. Effect of preliminary administration of total RNA of bone marrow cells on the dynamics of

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.92-96

- erythropoiesis recovery in rats after acute gamma irradiation. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2016; 161(5): 670–3. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3494-z>
4. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.* 1987; 162(1): 156–9 <https://doi.org/10.1006/abio.1987.9999>
 5. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems. Oscillations, information, nonlinearity. [*Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkaneykh sistem. Kolebaniya, informatsiya, nelineynost'*]. Moscow: URSS; 2016. (in Russian)
 6. Tishevskaya N.V., Bolotov A.A., Zakharov Yu.M. Mathematical modeling of intercellular interactions in erythroblastic islet culture. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2005; 5(4): 50–9. (in Russian)
 7. Herrera N.A., Duchatsch F., Tardelli L.P., Dionisio T.J., Shinohara A.L., Santos C.F., et al. MicroRNA-126 upregulation, induced by training, plays a role in controlling microcirculation in dexamethasone treated rats. *Mol. Cell Endocrinol.* 2020; 505: 110732. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110732>
 8. Hu H.F., Hsiu H., Sung C.J., Lee C.H. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects. *Lasers Med. Sci.* 2017; 32(2): 327. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2117-2>
 9. Sun P.C., Kuo C.D., Wei S.H., Lin H.D. Microvascular reactivity using laser Doppler measurement in type 2 diabetes with subclinical atherosclerosis. *Lasers Med Sci.* 2023; 38(1): 80. <https://doi.org/10.1007/s10103-023-03737-x>

Сведения об авторах:

Тишевская Наталья Викторовна, доктор мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии им. акад. Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Головнева Елена Станиславовна, доктор мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии им. акад. Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616-092

Манухина Е.Б.^{1,2}, Кондашевская М.В.³, Буданова О.П.¹, Цейликман В.Э.^{4,5,6}, Дауни Г.Ф.²

Механизмы резистентности сердечно-сосудистой системы к повреждению при посттравматическом стрессовом расстройстве

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;

²Центр медицинских наук Университета Северного Техаса, 3500, бульвар Кэмп Боуи, Форт-Уэрт, 76107, США;

³«Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ «Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского», 117418, Москва, Россия, ул. Цюрупы, д. 3;

⁴ФГАУ «Южно-Уральский государственный университет» (Национальный исследовательский университет), 454080, Челябинск, Россия, просп. Ленина, д. 76;

⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, Новосибирск, Россия, ул. Пирогова, д. 1;

⁶ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет» Минздрава России, 454001, Челябинск, Россия, ул. Братьев Кашириных, д. 129

Посттравматическое стрессорное расстройство (ПТСР) – это тяжелое психиатрическое заболевание, которое развивается у людей, переживших травмирующие события. ПТСР часто приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям и является их предиктором и независимым фактором риска. Хотя в среднем от 50 до 84% людей в течение жизни переживают тяжелые, травмирующие события, у большинства из них хроническое ПТСР не развивается. В обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований механизмов резистентности сердечно-сосудистой системы к ПТСР, которые могут помочь разработке методов формирования устойчивости в группах высокого риска.

Ключевые слова: посттравматическое стрессорное расстройство; сердечно-сосудистая система; резистентность; воспаление; оксидативный стресс; гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система; гемостаз

Для цитирования: Манухина Е.Б., Кондашевская М.В., Буданова О.П., Цейликман В.Э., Дауни Г.Ф. Механизмы резистентности сердечно-сосудистой системы к повреждению при посттравматическом стрессовом расстройстве. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 97–107.
DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

Участие авторов: концепция – Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., написание разделов – Манухина Е.Б., Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Дауни Г.Ф., редактирование – Манухина Е.Б., Кондашевская М.В., Буданова О.П., Цейликман В.Э., оформление и подготовка к печати – Буданова О.П. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Манухина Евгения Борисовна, e-mail: manukh@mail.ru

Финансирование. Государственное задание лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБНУ «НИИОПП» № FGFU-2025-0007; Государственное задание лаб. патологии клетки «НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» № 1023100400015-7-3.1.9; региональный грант РНФ Челябинской области № 23-15-20040.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Manukhina E.B.^{1,2}, Kondashevskaya M.V.³, Budanova O.P.¹, Tseilikman V.E.^{4,5,6}, Downey H.F.²**Mechanisms of cardiovascular resistance to injury in post-traumatic stress disorder**¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation;²University of North Texas Health Science Center, 3500 Camp Bowie Blvd, Fort Worth 76107, USA;³«Avtsyn Research Institute of Human Morphology» of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russian Federation;⁴South Ural State University (National Research University), 76 Prosp. Lenina, Chelyabinsk, 454080, Russian Federation;⁵Novosibirsk National Research State University, 1 Pirogov St., Novosibirsk, 630090, Russian Federation;⁶Chelyabinsk State University, 129 Brat'yev Kashirinykh St., Chelyabinsk, 454001, Russian Federation

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a severe psychiatric disorder that develops in people who have experienced traumatic events. PTSD often induces cardiovascular diseases and is their predictor and independent risk factor. Although approximately 50 to 84% of people experience severe, traumatic events during their lifetime, most of them do not develop chronic PTSD. The review summarizes experimental and clinical reports on the mechanisms of cardiovascular resistance to PTSD, which can help developing methods to enhance PTSD resilience in high-risk groups.

Keywords: post-traumatic stress disorder; cardiovascular system; resistance; inflammation; oxidative stress; hypothalamic-pituitary-adrenal system; hemostasis

For citation: Manukhina E.B., Kondashevskaya M.V., Budanova O.P., Tseilikman V.E., Downey H.F. Mechanisms of cardiovascular resistance to injury in post-traumatic stress disorder. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 97–107. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

Authors' contribution: conceived the article and drafted the manuscript – Manukhina E.B., Downey H.F., writing sections – Manukhina E.B., Kondashevskaya M.V., Tseilikman V.E., Downey H.F., editing the text – Manukhina E.B., Kondashevskaya M.V., Budanova O.P., Tseilikman V.E., design and preparation for publication – Budanova O.P. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Eugenia B. Manukhina*, Doctor of Biology, prof., Chief Scientific Officer. co-lab. regulatory mechanisms of stress and Adaptation of Institute of General Pathology and Pathophysiology; Associate Professor, Department of Anatomy and Physiology, University of North Texas Health Sciences Center, e-mail: manukh@mail.ru

Information about the authors:Budanova O.P., <https://orcid.org/0000-0002-6650-5082>Tseilikman V.E., <https://orcid.org/0000-0003-2935-7487>

Financing. State Assignment of the Laboratory for regulatory mechanisms of stress and adaptation of the Institute of General Pathology and Pathophysiology No. FGFU-2025-0007; State Assignment of the Laboratory of cell pathology of the «Avtsyn Research Institute of Human Morphology» of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery» No. 1023100400015-7-3.1.9; regional grant of the Russian Science Foundation of the Chelyabinsk Region No. 23-15-20040.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 21.01.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Посттравматическое стрессорное расстройство (ПТСР) – это тяжелое психиатрическое заболевание, которое развивается у людей, переживших травмирующие события, обычно связанные с угрозой для жизни, такие как природные и техногенные катастрофы, смерть близких, военные действия, дорожно-транспортные происшествия и т.д. [1].

ПТСР может приводить не только к психическим, но и физическим заболеваниям и дисфункции висцеральных органов, в особенности сердца и кровеносных сосудов [2]. Между ПТСР и ишемической болезнью сердца (ИБС) и смертностью обнаружена положительная корре-

ляция [3]. Мета-анализы крупных исследований с поправкой на депрессию показали, что ПТСР повышает частоту развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 55–61% [4, 5]. Кроме того, ПТСР признано предиктором и независимым фактором риска целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, инсульт, венозную тромбоземболию, сердечную недостаточность и фибрилляцию предсердий [3, 4, 6–8]. Причинно-следственная связь между ПТСР и ишемической болезнью сердца [9] и гипертензией [10] была доказана путем использования Менделевской рандомизации по данным полногеномных исследований ассоциаций (GWAS).

Помимо прямого повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему, ПТСР совместно с нередко

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

сопутствующей депрессией [11] приводит к появлению многочисленных классических факторов сердечно-сосудистого риска [12, 13]. У лиц с ПТСР повышается уровень холестерина, триглицеридов, агрегация тромбоцитов [8, 14], развивается эндотелиальная дисфункция [15], повышается активность симпатической нервной системы [16] и артериальное давление [17] и даже возрастает риск внезапной сердечной смерти [18, 19]. Особое место среди этих факторов риска занимает формирование нездорового поведения, включая отсутствие физической активности, неправильное питание, курение, злоупотребление алкоголем, наркотики, несоблюдение назначенного режима лечения. Все это вносит значительный вклад в повреждающее действие ПТСР на сердечно-сосудистую систему [20].

Учитывая хорошо доказанную связь между ПТСР и сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляется необходимым изучение механизмов этой связи, что может помочь разработке методов формирования устойчивости к ПТСР в группах высокого риска.

Повреждение и резистентность миокарда при посттравматическом стрессорном расстройстве

Явление устойчивости к стрессу человека и животных хорошо известно [21]. Хотя в среднем от 50 до 84% людей в течение жизни переживают тяжелые, травмирующие события [22, 23], хроническое ПТСР, по разным данным, развивается только у 10–40% [23, 24]. У остальных психологические и физиологические реакции на стресс проходят в течение 1–4 недель [25]. В экспериментах на животных ПТСР-подобные состояния формируются примерно у 35–40% [26], то есть 60% оказываются стресс-резистентными.

Для изучения механизмов ПТСР-резистентности у экспериментальных животных моделируют ПТСР-подобные состояния, а затем с помощью тестов на наличие ПТСР разделяют животных на группы высоко- и низкотренируемых, что определяет их устойчивость и чувствительность к стрессу [27]. Наиболее распространенной и приближенной к клинике моделью ПТСР у грызунов является предаторный стресс, который вызывают воздействием запаха мочи или видом хищника, например, кошки или лисы, ежедневно в течение нескольких дней [28, 29]. В качестве теста на чувствительность к ПТСР используется поведение в крестообразном приподнятом лабиринте [28]. На основании результатов теста рассчитывают обобщенный показатель – индекс тревожности [28–30], который используют для определения резистентности или уязвимости к стрессу. Индекс тревожности, рассчитанный по результатам теста, проведенного до и после

ПТСР-индуцирующего предаторного стресса, увеличивается только у стресс-чувствительных, но не у стресс-резистентных животных [31].

Традиционный, простой и информативный тест на наличие заболеваний сердца – это определение толерантности к физической нагрузке [32]. Известно, что физическая выносливость у людей существенно снижается при наличии ПТСР. При выполнении теста с физической нагрузкой ишемия миокарда достоверно чаще обнаруживается у пациентов с ПТСР, чем без ПТСР [6]. Аналогичные данные были получены в экспериментах на крысах в условиях принудительного плавания [29, 33] или бега на ротароде [34]: время выполнения физической нагрузки у крыс с ПТСР-подобным состоянием сокращалось. При этом способность переносить физическую нагрузку была нарушена только у ПТСР-чувствительных крыс, а у ПТСР-устойчивых она не отличалась от контроля [29].

Тяжелый стресс способен вызывать прямое повреждение миокарда. Впервые это было описано Da Costa в 1871 г. [35] у участников гражданской войны в США, который назвал это повреждение «солдатским сердцем». Значительно позже такие повреждения наблюдались у пациентов с диагностированным ПТСР [6, 36, 37]. Хорошо известно стрессорное повреждение сердца, которое часто сопутствует ПТСР – кардиомиопатия такоцубо или «синдром разбитого сердца» [38, 39]. Это острое транзиторное нарушение сократимости участков миокарда, которое может приводить к сердечной недостаточности и летальным аритмиям и сопровождается изменениями на ЭКГ, типичными для инфаркта миокарда [40]. Среди последствий мощного землетрясения Хансин-Авадзи, одного из крупнейших в истории Японии, было многократное увеличение случаев ПТСР с кардиомиопатией такоцубо и характерными клиническими симптомами и картиной ЭКГ. При этом ни у одного из пациентов не было ишемической болезни сердца в анамнезе [41, 42].

В экспериментах данные ЭКГ у крыс с моделированным ПТСР согласуются с наличием повреждения сердца. Наблюдаемое удлинение интервала QRS отражает замедление распространения волны деполяризации в желудочках сердца [43]. Такое изменение может присутствовать при нарушении внутрижелудочковой проводимости при сердечной недостаточности и ишемии миокарда [29, 43–45]. У крыс с ПТСР также отмечалось удлинение интервала QT, которое указывает на замедление реполяризации желудочков и наблюдается при ишемии и инфаркте миокарда, а также отражает кардиотоксичность экзогенных веществ [43, 46]. Эти изменения на ЭКГ наблюдались только у ПТСР-чувствительных крыс, а ПТСР-устойчивость оказывала кардиопротекторный эффект [29]. Продemonстрирована положительная корреляция между тре-

возможностью после экспериментального ПТСР и нарушениями ЭКГ [47].

Гистологическое исследование миокарда крыс с ПТСР выявляет характерные признаки ишемического повреждения [29, 34, 48, 49]. В их число входит утрата поперечно-полосатой структуры мышечных волокон, вызванная разрушением I-дисков и часто наблюдаемая на ранних стадиях инфаркта миокарда [2]. В поляризованном свете хорошо видны зоны ишемии со слиянием А-дисков, очаговой деагрегацией и лизисом миофибрилл. Такие повреждения указывают на ишемию миокарда [50] и нарушение его сократимости [2]. Эти изменения считаются в основном обратимыми, поскольку сразу после вызванного экспериментальным ПТСР повреждения начинается эффективная регенерация, хотя при более продолжительных стрессорных воздействиях повреждения могут стать необратимыми [51].

Одной из основных причин снижения толерантности к физическим нагрузкам является падение содержания гликогена в миокарде, которое связано с нарушением баланса между гликогенолизом и гликогеногенезом [34]. В миокарде крыс, чувствительных к ПТСР, отмечается значительно более низкое содержание гликогена по сравнению со стресс-устойчивыми животными, у которых уровень гликогена в миокарде не отличался от нестрессированного контроля [31].

Повреждение и резистентность кровеносных сосудов при ПТСР

Многочисленные исследования показывают, что ПТСР вызывает значительные повреждения как висцеральных, так и церебральных сосудов, включая атеросклеротические изменения, нарушения эндотелийзависимых реакций, усиление вазоконстрикторных реакций, повышение жесткости сосудистой стенки [15, 52–54]. При этом тяжесть этих повреждений зависит от степени устойчивости к ПТСР – чем сильнее выражены симптомы ПТСР, тем тяжелее функциональные и морфологические повреждения сосудистой системы [15, 16]. Эта зависимость носит ступенчатый характер [55].

Эндотелиальная дисфункция считается как маркером, так и патогенетическим фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [56, 57]. У пациентов с ПТСР часто наблюдается эндотелиальная дисфункция, которая коррелирует со степенью тяжести ПТСР. Снижение эндотелийзависимой вазодилатации и появление биомаркеров эндотелиальной дисфункции отмечалось у женщин среднего возраста, офицеров полиции, мужчин-ветеранов военных действий и других лиц с ПТСР [52, 58–60].

У крыс, разделенных на ПТСР-устойчивых и ПТСР-чувствительных, сравнивали степень нарушения эндо-

телийзависимых реакций церебральных сосудов и мозгового кровотока [60]. В этих экспериментах эндотелиальная дисфункция отмечалась как у ПТСР-чувствительных, так и устойчивых животных. Однако, у ПТСР-чувствительных животных она была значительно более выраженной и проявлялась в инверсии реакции на ацетилхолин, в отличие от устойчивых, у которых эта реакция была подавлена, но не превратилась из дилататорной в констрикторную. Благодаря этому базальный мозговой кровоток у ПТСР-устойчивых крыс был существенно выше, чем у уязвимых животных. При этом между мозговым кровотоком и индексом тревожности отмечалась достоверная отрицательная корреляция [60].

Сохранение мозгового кровотока у ПТСР-устойчивых животных согласуется с повышением концентрации в мозге дофамина (ДА) [60]. В ряде исследований установлено, что ДА связан с резистентностью к ПТСР [61], тогда как низкий уровень ДА отражает высокий риск ПТСР [62], причем эта связь генетически детерминирована [63]. Дефицит ДА при хроническом стрессе вызывает локальную активацию и дегенерацию микроглии, тогда как введение экзогенного ДА поддерживает ауторегуляцию поврежденных структур и предупреждает некроз микроглии и гиппокампа [64]. Кроме того, ДА является прямым вазодилататором [65, 66], стимулируя экспрессию eNOS через D2- и D4-рецепторы [67, 68]. У животных, резистентных к ПТСР, концентрация ДА в мозге не только не снижается, но, напротив, даже повышается, что, очевидно, вносит вклад в развитие ПТСР-устойчивости [60].

Механизмы повреждения и резистентности при ПТСР

Роль гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Хорошо известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) при стрессе является защитной реакцией, но длительно повышенный уровень кортизола оказывает повреждающее действие [69]. Стресс-резистентность обеспечивается быстрой активацией и последующим эффективным прекращением этой реакции за счет отрицательной обратной связи, опосредованной глюкокортикоидным и минералокортикоидными рецепторами [20, 70]. Степень тяжести ПТСР тесно связана с дисрегуляцией ГГАС и симпатно-адреналовой системы, которая играет важную роль в остром и хроническом стрессорном повреждении сердечно-сосудистой системы [16, 71].

Стресс вызывает возбуждение амигдалы, которое проецируется на паравентрикулярное ядро гипоталамуса с последующей активацией ГГАС [72], а также на *locus coeruleus* с высвобождением норадреналина (НА) [73]. Стрессорная активация *locus coeruleus* приводит к сниже-

нию вариабельности сердечного ритма, запуску атеросклеротических процессов, аритмиям, фиброзу и гипертрофии сердца [74, 75]. Было показано, что у морских пехотинцев исходно низкая вариабельность сердечного ритма прогнозировала развитие ПТСР после участия в боевых действиях [76] и, следовательно, может служить предиктором низкой устойчивости к ПТСР.

Стрессорная активация ГГАС индуцирует высвобождение глюкокортикоидов из надпочечников, в частности, кортизола у человека и кортикостерона у грызунов [72]. Показано, что у человека развитие ПТСР сопровождается падением концентрации глюкокортикоидов в плазме, слюне и моче. При этом чем ниже уровень кортизола, тем выше вероятность развития ПТСР [77]. Более того, лечение гидрокортизоном снижает риск развития ПТСР [78]. Аналогичные результаты были получены в экспериментах: у крыс с высокой резистентностью к ПТСР: постстрессорное снижение КС было менее выраженным, кратковременным или отсутствовало, тогда как у ПТСР-чувствительных животных снижение КС было значительно более выраженным и сохранялось даже спустя месяц после предаторного стресса [60, 79, 80]. Наличие отрицательной корреляции между индексом тревожности и концентрацией КС в плазме и дезоксикортикостерона в надпочечниках подтверждает роль глюкокортикоидов в ПТСР-устойчивости [80, 81].

Постстрессорное падение уровня КС, по-видимому, в значительной степени связано с повреждением пучковой зоны коры надпочечников, в которой преимущественно происходит синтез глюкокортикоидов. В ряде гистологических исследований при экспериментальном ПТСР в этой зоне было обнаружено накопление поврежденных и дегенерирующих клеток, что сопровождалось выраженным уменьшением толщины пучковой зоны [60, 80–82]. При этом толщина пучковой зоны отрицательно коррелирует с индексом тревожности, что говорит о связи резистентности к ПТСР с функциональным состоянием коры надпочечников [30, 83].

Роль системного воспаления и оксидативного стресса. Важный механизм стресс-устойчивости сердечно-сосудистой системы, опосредованный глюкокортикоидами, состоит в ограничении ими системного воспаления за счет подавления секреции цитокинов [84]. Поэтому менее выраженное падение уровня кортикостерона в крови может быть одним из механизмов резистентности к ПТСР, что подтверждается как экспериментальными, так и клиническими исследованиями [29, 60, 85]. Показана тесная связь между ПТСР и системным воспалением, а баланс между про- и противовоспалительными цитокинами считается маркером устойчивости к ПТСР [86]. Сравнение уровня про- и противовоспалительных цитокинов у ПТ-

СР-устойчивых и ПТСР-чувствительных крыс показало, что у ПТСР-устойчивых крыс концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6) как в плазме крови, так и в миокарде была значительно ниже, чем у ПТСР-чувствительных крыс, тогда как концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в плазме и миокарде, напротив, была значительно, выше, чем у ПТСР-чувствительных крыс [29]. Аналогичные данные были получены у людей: резистентность к ПТСР сопровождалась повышенным уровнем противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и сниженным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-12) [87]. Поскольку низкоинтенсивное системное воспаление считается одним из ключевых факторов повреждения сердца при ПТСР [88], реакция цитокинов на ПТСР, по-видимому, в значительной степени определяет стресс-устойчивость сердечно-сосудистой системы.

Воспалению обычно сопутствует оксидативный стресс, причем эти два процесса способны стимулировать друг друга [89, 90]. Интенсивная продукция провоспалительных цитокинов вызывает генерацию активных форм кислорода, т.е. оксидативный стресс, который наблюдается в крови и органах при ПТСР и прогрессивно нарастает по мере развития ПТСР [91, 92]. Оксидативный стресс является ключевым механизмом повреждения сердца и сосудов [20]. При этом установлено, что концентрации продуктов свободнорадикальных процессов – диеновых конъюгатов и карбонилированных белков – которые служат маркерами оксидативного стресса, значительно выше в миокарде и плазме ПТСР-чувствительных, чем ПТСР-устойчивых крыс [29]. Среди людей, переживших разрушительное землетрясение и страдавших ПТСР, отмечалась более высокая интенсивность перекисного окисления липидов, чем у тех, у кого ПТСР после землетрясения не развился [93].

Повреждающий эффект оксидативного стресса определяется дисбалансом между генерацией активных форм кислорода и активностью эндогенных антиоксидантных систем, главным образом, ферментов каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [94]. В норме эндогенные антиоксидантные системы активируются в ответ на умеренное увеличение продукции свободных радикалов; однако при ПТСР нередко наступает истощение антиоксидантов [93, 95]. Ослабление антиоксидантной защиты считается одним из наиболее важных факторов, определяющих уязвимость к ПТСР сердечно-сосудистой системы [96]. Главной мишенью активных форм кислорода являются кровеносные сосуды, где они вызывают рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и, в итоге ремоделирование, а также эндотелиальную дисфункцию путем снижения биодоступности оксида азота (NO) и разобщения эндотелиальной NO-синтазы [15]. При этом

низкая устойчивость к ПТСР прогнозирует развитие эндотелиальной дисфункции [15, 29], которая является ранним показателем снижения способности сосудов реагировать на метаболические запросы сердечно-сосудистой системы и развития атеросклероза, а также повреждение миокарда [97, 98].

Роль системы гемостаза. Устойчивость к ПТСР и нормальная функция эндотелия могут обеспечивать защиту от инфаркта миокарда и инсульта за счет снижения риска тромбоза, который нередко сопутствует ПТСР [3, 99]. Согласно клиническим данным, ПТСР вызывает предрасположенность к тромбогенезу, связанную с повышением концентрации фактора VIII, фактора фон Виллебранда и фибриногена, а также с повышением агрегации тромбоцитов, уменьшением протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени [100, 101]. При этом степень тяжести ПТСР положительно коррелирует с уровнем в плазме прокагулянтов – фактора VIII и фибриногена [102]. С этими данными согласуются результаты экспериментов, показавших, что у крыс с низкой устойчивостью к ПТСР, отмечается снижение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение концентрации фибриногена и агрегации тромбоцитов. В то же время, параметры гемостаза у ПТСР-устойчивых крыс не отличались от контроля [60]. Важным механизмом стрессорной гиперкоагуляции является эндотелиальная дисфункция. В норме оксид азота (NO), высвобождаемый эндотелием, ограничивает агрегацию тромбоцитов, но при недостаточной продукции и/или биодоступности NO эндотелий теряет свои антикоагулянтные и фибринолитические свойства [56, 103, 104]. Действительно, крысы с низкой устойчивостью к экспериментальному ПТСР имеют прокагулянтный гемостатический фенотип в сочетании с выраженной эндотелиальной дисфункцией и сниженной экспрессией мРНК eNOS, в отличие от устойчивых к ПТСР животных, у которых параметры свертывания крови остаются практически такими же, как в интактном контроле [60].

Роль нарушений межорганных взаимодействий сердца, мозга и печени. Большинство факторов свертывания крови синтезируются печенью [105]. Однако роль печени в развитии повреждений миокарда не ограничивается синтезом белков-эффекторов гемостаза. Для ПТСР характерно наличие дислипидемических расстройств, сопровождающихся повышением индекса атерогенности [106], а проатерогенные изменения коронарных сосудов способствуют развитию инфаркта миокарда. Дислипидемия печеночного происхождения негативно отражается на межнейронных связях в мозге. Известно, что холестерин имеет огромное значение для функционирования липидных

рафтов и синапсом [107]. Следовательно, изменения его уровня в мозге отражаются на нейротрансмиссии [108].

В основе оси «мозг-сердце» лежит ряд механизмов, включая измененное функционирование автономной нервной системы и активацию системного воспаления. Эта ось представляет собой путь, соединяющий фронтальные и лимбические области мозга со стволом мозга и периферией через автономную нервную систему, и она может быть многообещающей моделью для понимания риска сердечно-сосудистых заболеваний при ПТСР, учитывая ее совпадение с нейронными дефицитами ПТСР [109, 110].

Одним из механизмов, связывающих тревожность и сердечно-сосудистую смертность, является атерогенная дислипидемия [111]. При экспериментальном ПТСР были обнаружены положительные корреляции между концентрацией ИЛ-1 в печени как с холестерином плазмы, так и с триглицеридами. В свою очередь, признаки дислипидемии у стрессированных крыс положительно коррелируют с интенсивностью ПОЛ [112]. Было показано, что у крыс с более высокой тревожностью повышались проатерогенные липопротеины низкой плотности, тогда как концентрация антиатерогенных липопротеинов высокой плотности снижалась, наряду с увеличением коэффициента атерогенности [113]. Учитывая, что вышеупомянутые фракции липопротеинов синтезируются в печени, четкая связь между дисфункцией печени и поражением сердца у крыс, предрасположенных к ПТСР, кажется очевидной.

Примечательно, что у крыс устойчивых к ПТСР перечисленные здесь признаки печеночной дисфункции выражены в значительно меньшей степени чем у крыс, предрасположенных к ПТСР. Это особенно заметно по отношению к дислипидемии. Хотя у крыс этого фенотипа содержание холестерина в антиатерогенных фракциях (т.е. в альфа-липопротеинах) несколько снижено по сравнению с контролем, тем не менее существенно повышено по сравнению с крысами, предрасположенными к ПТСР. В гепатоцитах ПТСР-чувствительных крыс присутствует митохондриальная дисфункция, в то время как у крыс, устойчивых к ПТСР, не отмечены нарушения на митохондриальном уровне [112].

Приведенные в этом разделе факты свидетельствуют о патогенетической значимости нарушений межорганных взаимодействий в низкой устойчивости к сердечно-сосудистым заболеваниям как осложнениям ПТСР.

Заключение

Заболевания, вызванные тяжелым стрессом, такие как ПТСР, обусловлены низкой резистентностью к этому фактору. Поэтому терапевтические подходы к лечению и предупреждению таких заболеваний должны быть основаны, прежде всего, на повышении индивидуальной

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

стресс-устойчивости, что делает крайне важными исследования, направленные на изучение механизмов резистентности. Выявление факторов повреждения и резистентности к ПТСР откроет новые возможности для профилактики ПТСР в группах высокого риска и его лечения у пациентов с уже развившимся заболеванием.

Литература

(п.п. 1–33; 35–113 см. References)

34. Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Комелькова М.В., Лапшин М.С., Сарапульцев А.П., Лазуко С.С. и др. Соотношение физической усталости и морфофункционального состояния миокарда при экспериментальном хроническом стрессе. *Доклады Академии наук*. 2019; 485(2): 247–50. <https://doi.org/10.31857/S0869-56524852247-250>

References

1. Gupta M.A. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder. *Int. Rev. Psychiatry* 2013; 25(1): 86–99. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.736367>
2. Hashmi S., Al-Salam S. Acute myocardial infarction and myocardial ischemia-reperfusion injury: a comparison. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8(8): 8786–9796. eCollection 2015. PMID: 26464621
3. Kubzansky L.D., Koenen K.C. Is posttraumatic stress disorder related to development of heart disease? An update. *Cleve Clin. J. Med.* 2009; 76(4 Suppl 2): S60–S65. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.12>
4. Edmondson D., Kronish I.M., Shaffer J.A., Falzon L., Burg M.M. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. *Am. Heart J.* 2013; 166(5): 806–14. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.031>
5. Akosile W., Colquhoun D., Young R., Lawford B., Voisey J. The association between post-traumatic stress disorder and coronary artery disease: a meta-analysis. *Australas Psychiatry*. 2018; 26(5): 524–30. <https://doi.org/10.1177/1039856218789779>
6. Turner J.H., Neylan T.C., Schiller N.B., Li Y., Cohen B.E. Objective Evidence of Myocardial Ischemia in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *Biol. Psychiatry* 2013; 74(11): 861–6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.012>
7. Vaccarino V., Goldberg J., Rooks C., Shah A.J., Veledar E., Faber T.L., et al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease. A twin study. *J. Am. Coll. Cardiology* 2013; 62(11): 970–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.085>
8. Song H., Fang F., Arnberg F.K., Mataix-Cols D., de la Cruz L.F., Almqvist C., et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. *BMJ*. 2019; 365: 11255. <https://doi.org/10.1136/bmj.11850>
9. Polimanti R., Wendt F.R., Pathak G.A., Tylee D.S., Tcheandjieu C., Hilliard A.T., et al. Understanding the comorbidity between posttraumatic stress severity and coronary artery disease using genome-wide information and electronic health records. *Mol. Psychiatry*. 2022; 27(10): 3961–9. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01735-z>
10. Seligowski A.V., Misganaw B., Duffy L.A., Ressler K., Guffanti G. Leveraging large-scale genetics of PTSD and cardiovascular disease demonstrates robust shared risk and improves risk prediction accuracy. *Am. J. Psychiatry*. 2022; 179: 814–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21111113>
11. Hoerster K.D., Campbell S., Dolan M., Stappenbeck C.A., Yard S., Simpson T., et al. PTSD is associated with poor health behavior and greater body mass index through depression, increasing cardiovascular disease and diabetes risk among US veterans. *Prev. Med. Rep.* 2019; 15: 100930. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100930>
12. Sumner J.A., Kubzansky L.D., Roberts A.L., Gilsanz P., Chen Q., Winning A., et al. Posttraumatic stress disorder symptoms and risk of hypertension over 22 years in a large cohort of younger and middle-aged women. *Psychol. Med.* 2016; 46(15): 3105–16. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001914>
13. Suliman S., Anthonissen L., Carr J., du Plessis S., Emsley R., Hemmings S.M., et al. Posttraumatic stress disorder, overweight, and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2016; 24(4): 271–93. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000106>
14. Šagud M., Jakšić N., Vuksan-Ćusa B., Lončar M., Lončar I., Peleš A.M., et al. Cardiovascular disease risk factors in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): A narrative review. *Psychiatr. Danub.* 2017; 29(4): 421–30. <https://doi.org/10.24869/psyd.2017.421>
15. Tahsin C.T., Michopoulos V., Powers A., Park J., Ahmed Z., Cullen K., et al. Sleep efficiency and PTSD symptom severity predict microvascular endothelial function and arterial stiffness in young, trauma-exposed women. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2023; 325(4): 739–50. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00169.2023>
16. Fonkoue I.T., Marvar P.J., Norrholm S., Li Y., Kankam M.L., Jones T.N., et al. Symptom severity impacts sympathetic dysregulation and inflammation in post-traumatic stress disorder (PTSD). *Brain Behav. Immun.* 2020; 83: 260–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.10.021>
17. Krantz D.S., Gabbay F.H., Belleau E.A., Aliaga P.A., Wynn G.H., Stein M.B., et al. PTSD, comorbidities, gender, and increased risk of cardiovascular disease in a large military cohort. *medRxiv* [Preprint]. 2024; 15: 2024.04.13.24305769. <https://doi.org/10.1101/2024.04.13.24305769>
18. Vlastelica M. Emotional stress as a trigger in sudden cardiac death. *Psychiatr. Danub.* 2008; 20(3): 411–4. PMID: 18827773
19. Stalnikowicz R., Tsafrir A. Acute psychosocial stress and cardiovascular events. *Am. J. Emerg. Med.* 2002; 20(5): 488–91. <https://doi.org/10.1053/ajem.2002.34788>
20. Sumner J.A., Cleveland S., Chen T., Gradus J.L. Psychological and biological mechanisms linking trauma with cardiovascular disease risk. *Transl. Psychiatry*. 2023; 13(1): 25. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02330-8>
21. Ryan M., Ryznar R. The molecular basis of resilience: A narrative review. *Front. Psychiatry*. 2022; 13: 856–998. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.856998>
22. Kilpatrick D.G., Resnick H.S., Milanak M.E., Miller M.W., Keyes K.M., Friedman M.J. National estimates of exposure to traumatic events and PTSD prevalence using DSM-IV and DSM-5 criteria. *J. Trauma Stress*. 2013; 26(5): 537–47. <https://doi.org/10.1002/jts.21848>
23. Breslau N. The epidemiology of posttraumatic stress disorder: What is the extent of the problem? *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62(Suppl 17): 16–22. PMID: 11495091
24. White J., Pearce J., Morrison S., Dunstan F., Bisson J.I., Fone D.L. Risk of post-traumatic stress disorder following traumatic events in a community sample. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2015; 24(3): 249–57. <https://doi.org/10.1017/S2045796014000110>
25. Horn S.R., Charney D.S., Feder A. Understanding resilience: New approaches for preventing and treating PTSD. *Exp. Neurol.* 2016; 284 (Pt B): 119–32. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.07.002>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

26. Matar M.A., Zohar J., Cohen H. Translationally relevant modeling of PTSD in rodents. *Cell Tissue Res.* 2013; 354(1): 127–39. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1687-6>
27. Tanaka M., Szabó Á., Vécsei L. Preclinical modeling in depression and anxiety: Current challenges and future research directions. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2023; 32(5): 505–9. <https://doi.org/10.17219/acem/165944>
28. Cohen H., Matar M.A., Joseph Z. Animal models of post-traumatic stress disorder. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2013; 9(9): 45. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0945s64>
29. Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Komelkova M.V., Lapshin M.S., Goryacheva A.V., Kondashevskaya M.V., et al. Cardiac injury in rats with experimental posttraumatic stress disorder and mechanisms of its limitation in experimental posttraumatic stress disorder-resistant rats. *J. Appl. Physiol* (1985). 2021; 130: 759–71. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00694.2019>
30. Tseilikman V., Komelkova M., Kondashevskaya M.V., Manukhina E., Downey H.F., Chereshev V., et al. A rat model of post-traumatic stress syndrome causes phenotype-associated morphological changes and hypofunction of the adrenal gland. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 132–5. <https://doi.org/10.3390/ijms222413235>
31. Kondashevskaya M.V., Tseilikman V.E., Komelkova M.V., Popkov P.N., Lapshin M.S., Platkovskii P.O., et al., Risk factors and mechanisms of cardiovascular diseases in posttraumatic stress disorder model in Wistar rats as dependent on stress resistance and age. *Dokl. Biol. Sci.* 2022; 505(1): 95–9. <https://doi.org/10.1134/S0012496622040020>
32. Yap J., Lim F.Y., Gao F., Teo L.L., Lam C.S., Yeo K.K. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-minute walk distance: A systematic review. *Clin. Cardiol.* 2015; 38(10): 621–8. <https://doi.org/10.1002/clc.22468>
33. Pervanido P., Chrousos G.P. Neuroendocrinology of posttraumatic stress disorder. *Prog. Brain Res.* 2010; 182(9): 149–60. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(10\)82005-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(10)82005-9)
34. Kondashevskaya M.V., Tseilikman V.E., Komelkova M.V., Lapshin M.S., Sarapultsev A.P., Lazuko S.S., et al. The relationship between physical fatigue and the morphofunctional state of the myocardium during experimental chronic stress. *Doklady Akademii nauk.* 2019; 485(2): 247–50. <https://doi.org/10.31857/S0869-56524852247-250> (in Russian)
35. Da Costa J.M. On irritable heart; a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. *Am. J. Med. Sci.* 1871; (61): 17–52. <https://doi.org/10.1097/00000441-187101000-00001>
36. Pedersen S.S., Middel B., Larsen M.L. Posttraumatic stress disorder in first-time myocardial infarction patients. *Heart Lung.* 2003; 32(5): 300–7. [https://doi.org/10.1016/S0147-9563\(03\)00097-9](https://doi.org/10.1016/S0147-9563(03)00097-9)
37. Kubzansky L.D., Koenen K.C., Spiro A. 3rd, Vokonas P.S., Sparrow D. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007; 64(1): 109–16. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.109>
38. Singh J., Carleton R.N., Neary J.P. Cardiac function and posttraumatic stress disorder: a review of the literature and case report. *Health Promot. Chronic Dis. Prev. Can.* 2023; 43(10–11): 472–80. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.43.10/11.05>
39. Sharkey S.W., Lesser J.R., Zenovich A.G., Maron M.S., Lindberg J., Longe T.F., et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation.* 2005; 111(4): 472–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153801.51470.EB>
40. Akashi Y.J., Nef H.M., Mollmann H., Ueyama T. Stress cardiomyopathy. *Annual Reviews.* 2010; 61: 271–86. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.041908.191750>
41. Kurisu S., Inoue I., Kawagoe T., Ishihara M., Shimatani Y., Nakamura S., et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome. Comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ. J.* 2004; 68(1): 77–81. <https://doi.org/10.1253/circj.68.77>
42. Kušević Z., Krstanović K., Kroflin K. Some psychological, gastrointestinal and cardiovascular consequences of earthquakes. *Psychiatr. Danub.* 2021; 33(Suppl 4): 1248–53. PMID: 35503936
43. Konopelski P., Ufnal M. Electrocardiography in rats: A comparison to human. *Physiol. Res.* 2016; 65(5): 717–25. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933270>
44. Pervanido P., Chrousos G.P. Neuroendocrinology of posttraumatic stress disorder. *Prog. Brain Res.* 2010; 182(9): 149–60. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(10\)82005-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(10)82005-9)
45. Hayashi H., Wu Q., Horie M. Association between progressive intraventricular conduction disturbance and cardiovascular events. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0157412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157412>
46. Rivera-Fernández R., Arias-Verdú M.D., García-Paredes T., Delgado-Rodríguez M., Arboleda-Sánchez J.A., Aguilar-Alonso E., et al. Prolonged QT interval in ST-elevation myocardial infarction and mortality: new prognostic scale with QT, Killip and age. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2016; 17(1): 11–9. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000015>
47. Mellon S.H., Gautam A., Hammamieh R., Jett M., Wolkowitz O.M. Metabolism, metabolomics, and inflammation in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry.* 2018; 83(10): 866–75. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.007>
48. Rorabaugh B.R., Bui A.D., Seeley S.L., Eisenmann E.D., Rose R.M., Johnson B.L., et al. Myocardial hypersensitivity to ischemic injury is not reversed by clonidine or propranolol in a predator-based rat model of posttraumatic stress disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019; 89: 117–24. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.09.003>
49. Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Karpenko M.N., Pestereva N.S., Tseilikman O.B., Komelkova M.V., et al. Intermittent hypoxic conditioning alleviates post-traumatic stress disorder-induced damage and dysfunction of rat visceral organs and brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(1): 345. <https://doi.org/10.3390/ijms21010345>
50. Török B., Sipos E., Pivac N., Zelena D. Modelling posttraumatic stress disorders in animals. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019; 90: 117–33. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.11.013>
51. Cho J.H., Lee I., Hammamieh R., Wang K., Baxter D., Scherler K., et al. Molecular evidence of stress-induced acute heart injury in a mouse model simulating posttraumatic stress disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(8): 3188–93. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400113111>
52. von Kanel R., Hepp U., Traber R., Kraemer B., Mica L., Keel M., et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 2008; 158(3): 363–73. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.12.003>
53. Walczewska J., Rutkowski K., Wizner B. Stiffness of large arteries and cardiovascular risk in patients with post-traumatic stress disorder. *Eur. Heart J.* 2011; 32(6): 730–36. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq354>
54. Jenkins N.D.M. Cardiovascular consequences of posttraumatic stress disorder: Exaggerated vasoconstrictor responsiveness to personalized trauma recall. *Biol. Psychiatry.* 2024; 96(4): 244–6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.06.007>
55. Howard J.T., Sosnov J.A., Janak J.C., Gundlapalli A.V., Pettet W.B., Walker L.E., et al. Associations of initial injury severity and

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

- posttraumatic stress disorder diagnoses with long-term hypertension risk after combat injury. *Hypertension*. 2018; 71(5): 824–32. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496>
56. Sfera A., Osorio C., Rahman L., Zapata-Martín Del Campo C.M., Maldonado J.C., Jafri N., et al. PTSD as an endothelial disease: Insights from COVID-19. *Front. Cell Neurosci.* 2021; 15: 770387. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.770387>
 57. Celano C.M., Daunis D.J., Lokko H.N., Campbell K.A., Huffman J.C. Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr. Psychiatry Rep.* 2016; 18(11): 101. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0739-5>
 58. Grenon S.M., Owens C.D., Alley H., Perez S., Whooley M.A., Neylan T.C., et al. Posttraumatic stress disorder is associated with worse endothelial function among veterans. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5(3): e003010. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003010>
 59. Thurston R.C., Barinas-Mitchell E., von Känel R., Chang Y., Koenen K.C., Matthews K.A. Trauma exposure and endothelial function among midlife women. *Menopause*. 2018; 25(4): 368–74. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001036>
 60. Kondashevskaya M.V., Downey H.F., Tseilikman V.E., Alexandrin V.V., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., et al. Cerebral blood flow in predator stress-resilient and -susceptible rats and mechanisms of resilience. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(23): 14729. <https://doi.org/10.3390/ijms232314729>
 61. Blum K., Gondré-Lewis M.C., Modestino E.J., Lott L., Baron D., Siwicki D., et al. Understanding the scientific basis of post-traumatic stress disorder (PTSD): Precision behavioral management overrides stigmatization. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56(11): 7836–50. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1600-8>
 62. Blum K., Giordano J., Oscar-Berman M., Bowirrat A., Simpatico T., Barh D. Diagnosis and healing in veterans suspected of suffering from post-traumatic stress disorder (PTSD) using reward gene testing and reward circuitry natural dopaminergic activation. *J. Genet. Syndr. Gene Ther.* 2012; 3(3): 1000116. <https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000116>
 63. Roy-Byrne P., Arguelles L., Vitek M.E., Goldberg J., Keane T.M., True W.R., et al. Persistence and change of PTSD symptomatology – A longitudinal co-twin control analysis of the Vietnam Era Twin Registry. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2004; 39(9): 681–5. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0810-0>
 64. Curvello V., Hekierski H., Pastor P., Vavilala M.S., Armstead W.M. Dopamine protects cerebral autoregulation and prevents hippocampal necrosis after traumatic brain injury via block of ERK MAPK in juvenile pigs. *Brain Res.* 2017; 1670: 118–24. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.06.010>
 65. Afonso-Oramas D., Cruz-Muros I., Castro-Hernández J., Salas-Hernández J., Barroso-Chinea P., García-Hernández S., et al. Striatal vessels receive phosphorylated tyrosine hydroxylase-rich innervation from midbrain dopaminergic neurons. *Front. Neuroanat.* 2014; 8: 84. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00084>
 66. Zatz R., De Nucci G. Endothelium-derived dopamine and 6-nitrodopamine in the cardiovascular system. *Physiology (Bethesda)*. 2024; 39(1): 44–59. <https://doi.org/10.1152/physiol.00020.2023>
 67. Wang H., Yao Y., Liu J., Cao Y., Si C., Zheng R., et al. Dopamine D₄ receptor protected against hyperglycemia-induced endothelial dysfunction via PI3K/eNOS pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 518(3): 554–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.080>
 68. Pyne-Geithman G.J., Caudell D.N., Cooper M., Clark J.F., Shutter L.A. Dopamine D₂-receptor-mediated increase in vascular and endothelial NOS activity ameliorates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage *in vitro*. *Neurocrit. Care*. 2009; 10(2): 225–31. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9143-2>
 69. Karatsoreos I.N., McEwen B.S. Annual research review: the neurobiology and physiology of resilience and adaptation across the life course. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2013; 54(4): 337–47. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12054>
 70. de Kloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6(6): 463–75. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
 71. Lawrence S., Scofield R.H. Post traumatic stress disorder associated hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and physical illness. *Brain Behav. Immun. Health.* 2024; 41: 100849. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100849>
 72. Pitman R.K., Rasmusson A.M., Koenen K., Shin L.M., Orr S.P., Gilbertson M.W., et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13(11): 769–87. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>
 73. Sherin J.E., Nemeroff C.B. Post-traumatic stress disorder: The neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2011; 13(3): 263–78. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/jsherin>
 74. Wood S.K., Valentino R.J. The brain norepinephrine system, stress and cardiovascular vulnerability. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74(Pt B): 393–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.018>
 75. Slavova D., Ortiz V., Blaise M., Bairachnaya M., Giros B., Isingrini E. Role of the locus coeruleus-noradrenergic system in stress-related psychopathology and resilience: Clinical and pre-clinical evidences. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024; 167: 105925. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105925>
 76. Minassian A., Geyer M.A., Baker D.G., Nievergelt C.M., O'Connor D.T., Risbrough V.B. Heart rate variability characteristics in a large group of active-duty marines and relationship to posttraumatic stress. *Psychosom. Med.* 2014; 76(4): 292–301. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000056>
 77. Yehuda R., Seckl J. Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: A metabolic hypothesis. *Endocrinology*. 2011; 152: 496–503. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1218>
 78. Zohar J., Yehalom H., Kozlovsky N., Cwikel-Hamzany S., Matar M.A., Kaplan Z., et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(11): 796–809. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.06.001>
 79. Tanaka M., Tóth F., Polyák H., Szabó A., Mándi Y., Vécsei L. Immune influencers in action: Metabolites and enzymes of the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. *Biomedicines*. 2021; 9: 734. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070734>
 80. Tseilikman V., Lapshin M., Klebanov I., Chrousos G., Vasilieva M., Pashkov A., et al. The link between activities of hepatic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 and monoamine oxidase-A in the brain following repeated predator stress: Focus on heightened anxiety. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(9): 4881. <https://doi.org/10.3390/ijms23094881>
 81. Tseilikman V.E., Lapshin M.S., Komel'kova M.V., Tseilikman O.B., Deev R.V., Popkov P.N., et al. Dynamics of changes in GABA and catecholamines contents and MAO-A activity in experimental post-traumatic stress disorder in rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2019; 49: 754–8. <https://doi.org/10.1007/s11055-019-00797-x>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

82. Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Tseilikman O.B., Komelkova M.V., Kondashevskaya M.V., Goryacheva A.V., et al. Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by posttraumatic stress disorder in rats. *J. Appl. Physiol.* 2018; 125(3): 931–7. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01123.2017>
83. Kondashevskaya M.V., Komel'kova M.V., Tseilikman V.E., Tseilikman O.B., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., et al. New morphofunctional criteria for resistance profile in post-traumatic stress disorder models as adrenal dysfunction trigger. *Dokl. Biol. Sci.* 2021; 501(1): 192–6. <https://doi.org/10.1134/S0012496621060028>
84. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 2000; 21(1): 55–89. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>
85. Wilson C.B., McLaughlin L.D., Nair A., Ebenezer P.J., Dange R., Francis J. Inflammation and oxidative stress are elevated in the brain, blood, and adrenal glands during the progression of post-traumatic stress disorder in a predator exposure animal model. *PLoS One.* 2013; 8(10): e76146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076146>
86. Skórzewska A., Lehner M., Wisłowska-Stanek A., Turzyńska D., Sobolewska A., Krząścik P., et al. Individual susceptibility or resistance to posttraumatic stress disorder-like behaviours. *Behav. Brain Res.* 2020; 386: 112591. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112591>
87. Sandvik A.M., Bartone P.T., Hystad S.W., Phillips T.M., Thayer J.F., Johnsen B.H. Psychological hardness predicts neuroimmunological responses to stress. *Psychol. Health Med.* 2013; 18(6): 705–13. <https://doi.org/10.1080/13548506.2013.772304>
88. Schenone A.L., Jaber W.A. The neuro-hematopoietic-inflammatory arterial axis: The missing link between PTSD and cardiovascular disease? *J. Nucl. Cardiol.* 2021; 28(2): 695–7. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01748-2>
89. Miller M.W., Lin A.P., Wolf E.J., Miller D.R. Oxidative stress, inflammation, and neuroprogression in chronic PTSD. *Harv. Rev. Psychiatry.* 2018; 26(2): 57–69. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000167>
90. Karanikas E., Daskalakis N.P., Agorastos A. Oxidative dysregulation in early life stress and posttraumatic stress disorder: a comprehensive review. *Brain Sci.* 2021; 11(6): 723. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060723>
91. Wilson C.B., McLaughlin L.D., Ebenezer P.J., Nair A.R., Dange R., Harre J.G., et al. Differential effects of sertraline in a predator exposure animal model of post-traumatic stress disorder. *Front. Behav. Neurosci.* 2014; 8: 256. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00256>
92. Dell'Oste V., Fantasia S., Gravina D., Palego L., Betti L., Dell'Osso L., et al. Metabolic and inflammatory response in post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review on peripheral neuroimmune biomarkers. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023; 20(4): 2937. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042937>
93. Atli A., Bulut M., Bez Y., Kaplan İ., Özdemir P.G., Uysal C., et al. Altered lipid peroxidation markers are related to post-traumatic stress disorder (PTSD) and not trauma itself in earthquake survivors. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2016; 266(4): 329–36. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0638-5>
94. Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017; 2017: 6501046. <https://doi.org/10.1155/2017/6501046>
95. Rybnikova E.A., Nalivaeva N.N., Zenko M.Y., Baranova K.A. Intermittent hypoxic training as an effective tool for increasing the adaptive potential, endurance and working capacity of the brain. *Front. Neurosci.* 2022; 16: 941740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.941740>
96. Karanikas E. Psychologically Traumatic oxidative stress; A comprehensive review of redox mechanisms and related inflammatory implications. *Psychopharmacol. Bull.* 2021; 51(4): 65–86. PMID: 34887600
97. Hassan M., York K.M., Li H., Li Q., Lucey D.G., Fillingim R.B., et al. Usefulness of peripheral arterial tonometry in the detection of mental stress-induced myocardial ischemia. *Clin. Cardiol.* 2009; 32: E1-E6. <https://doi.org/10.1002/clc.20515>
98. Daiber A., Xia N., Steven S., Oelze M., Hanf A., Kröller-Schön S., et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(1): 187. <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>
99. Von Känel R., Dimsdale J.E., Patterson T.L., Grant I. Association of negative life event stress with coagulation activity in elderly Alzheimer caregivers. *Psychosom. Med.* 2003; 65(1): 145–50. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000039753.23250.20>
100. Robicsek O., Makhoul B., Klein E., Brenner B., Sarig G. Hypercoagulation in chronic post-traumatic stress disorder. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13(9): 548–52. PMID: 21991715
101. Austin A.W., Wirtz P.H., Patterson S.M., Stutz M., von Känel R. Stress-induced alterations in coagulation: Assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom. Med.* 2012; 74(3): 288–95. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318245d950>
102. Von Känel R., Hepp U., Buddeberg C., Keel M., Mica L., Aschbacher K., et al. Altered blood coagulation in patients with posttraumatic stress disorder. *Psychosom. Med.* 2006; 68(4): 598–604. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000221229.43272.9d>
103. Austin A.W., Wissmann T., von Känel R. Stress and hemostasis: An update. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39(8): 902–12. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1357487>
104. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E., Antonopoulos A.S., Siasos G., Tsioufis C., et al. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines.* 2021; 9(7): 781. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781>
105. Roy A., Kumar Y., Verma N. Coagulopathy in acute liver failure. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2024; 73: 101956. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2024.101956>
106. Johnson A.M., Rose K.M., Elder G.H. Jr, Chambless L.E., Kaufman J.S., Heiss G. Military combat and burden of subclinical atherosclerosis in middle aged men: the ARIC study. *Prev. Med.* 2010; 50(5–6): 277–81. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.02.009>
107. Bruce K.D., Zsombok A., Eckel R.H. Lipid processing in the brain: A key regulator of systemic metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 60. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00060>
108. Pfrieger F.W., Ungerer N. Cholesterol metabolism in neurons and astrocytes. *Prog. Lipid Res.* 2011; 50(4): 357–71. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.06.002>
109. Li H.P., Cheng H.L., Ding K., Zhang Y., Gao F., Zhu G., et al. New recognition of the heart-brain axis and its implication in the pathogenesis and treatment of PTSD. *Eur. J. Neurosci.* 2024; 60(4): 4661–83. <https://doi.org/10.1111/ejn.16445>
110. Seligowski A.V., Webber T.K., Marvar P.J., Ressler K.J., Philip N.S. Involvement of the brain-heart axis in the link between PTSD and cardiovascular disease. *Depress. Anxiety.* 2022; 39(10–11): 663–74. <https://doi.org/10.1002/da.23271>
111. Krittanawong C., Maitra N.S., Khawaja M., Wang Z., Fogg S., Rozenkrantz L., et al. Association of pessimism with cardiovascular events and all-cause mortality. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2023; 76: 91–8. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.11.018>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

112. Kondashevskaya M.V., Mikhaleva L.M., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., Areshidze D.A., Kozlova M.A., et al. Unveiling the link: exploring mitochondrial dysfunction as a probable mechanism of hepatic damage in post-traumatic stress syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(16): 13012. <https://doi.org/10.3390/ijms241613012>
113. Rebolledo-Solleiro D., Roldán-Roldán G., Díaz D., Velasco M., Larqué C., Rico-Rosillo G., et al. Increased anxiety-like behavior is associated with the metabolic syndrome in non-stressed rats. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0176554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176554>

Сведения об авторах:

Манухина Евгения Борисовна, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБНУ «НИИОПП»; адъюнкт-профессор отдела анатомии и физиологии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса;

Кондашевская Марина Владиславовна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. патологии клетки «НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына» РНЦ хирургии им. акад. Б.В. Петровского» marivladiko@mail.ru;

Буданова Ольга Петровна, ст. науч. сотр., лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБНУ «НИИОПП»;

Цейликман Вадим Эдуардович, доктор биол. наук, проф., вед. науч. сотр. отдела по управлению научной и инновационной деятельностью Южно-Уральского Государственного Университета; проф. каф. клинической биохимии «Института медицины и психологии им. В.А. Зельмана» Новосибирского национального исследовательского государственного университета; проф. каф. общей и клинической патологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет» Минздрава России;

Дауни Гарри Фред, PhD, Регент-профессор Центра медицинских наук Университета Северного Техаса.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.8-092

Александренкова А.Н.^{1,2}, Генералов В.О.², Ободзинская Т.Е.², Ключник Т.П.², Морозов С.Г.¹**Изменения стероидогенеза при психоневрологических заболеваниях как патологический аспект развития клинических феноменов**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;²Клиника «ПланетаМед», 117105, Москва, Россия, Варшавское ш., д. 13, стр. 2

Представленный обзор литературы посвящен рассмотрению стероидных гормонов как важного звена нейро-иммуноэндокринной системы регуляции, отвечающего за адаптацию организма на физиологическом и поведенческом уровнях. Освещаются нейробиологические эффекты стероидных гормонов, их участие как трофических и иммунорегулирующих факторов, а также модуляторов возбудимости нейронов в поддержании нормального функционирования центральной нервной системы и их роль в её адаптации к стрессорным триггерам. Рассматривается нейростероидогенез как механизм продукции ауто- и паракринных регуляторов в центральной нервной системе, а также отдельные нейробиологические эффекты глюкокортикоидов и половых стероидов. Рассматривается изменение продукции стероидов с нейроактивными свойствами, главным образом в результате стресс-индуцированной дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, как фактора развития и прогрессирования патологии центральной нервной системы. Обсуждается вовлеченность изменений продукции стероидов в психоневрологические заболевания взрослых и пациентов детского возраста, включая аффективные, тревожные и поведенческие расстройства, нейровоспалительные и нейродегенеративные заболевания, задержки и нарушения развития нервной системы. Рассматривается возможность использования модуляции эндокринных осей, в частности, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, с использованием гормональных средств в качестве терапевтического инструмента в лечении пациентов.

Ключевые слова: стероидные гормоны; нейростероиды; надпочечники; стресс; психоневрологические заболевания; нейродегенерация; аутизм

Для цитирования: Александренкова А.Н., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Ключник Т.П., Морозов С.Г. Изменения стероидогенеза при психоневрологических заболеваниях как патологический аспект развития клинических феноменов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 108–116.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

Участие авторов: постановка проблемы, разработка общей концепции обзора – Генералов В.О., Ключник Т.П., Морозов С.Г., сбор и обработка материала, написание текста – Александренкова А.Н., Ободзинская Т.Е.; редактирование – Ключник Т.П., Морозов С.Г. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Александренкова Ангелина Николаевна, e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Aleksandrenkova A.N.^{1,2}, Generalov V.O.², Obodzinskaya T.E.², Klyushnik T.P.², Morozov S.G.¹**Changes in steroidogenesis in psychoneurological diseases as a pathological aspect of the development of clinical phenomena**

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation;

Medical Center «PlanetaMed», 13, bld. 2 Varshavskoye hw., Moscow, 117105, Russian Federation

The review focuses on the function of steroid hormones as an important component of the neuroimmunoendocrine regulatory system responsible for adaptation of the body both at the physiological and behavioral levels. The authors address the neurobiological effects of steroid hormones, their contribution as trophic and immunoregulatory factors, and as modulators of neuronal excitability in maintaining normal functioning of the central nervous system, including their role in its adaptation to stress triggers. Neurosteroidogenesis is described as a mechanism for the production of auto- and paracrine regulators in the central nervous system, along with individual neurobiological effects of glucocorticoids and sex steroids. Changes in the production of steroids with neuroactive properties, primarily caused by stress-induced

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation, are considered as a factor of the development and progression of central pathology. The review discusses the involvement of steroid changes in adult and pediatric neuropsychiatric diseases, including affective, anxiety, and behavioral disorders, neuroinflammatory and neurodegenerative diseases, neurodevelopmental delays and disorders. A possibility of modulating the endocrine axes, specifically the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, with hormonal agents in the treatment of patients is shown.

Keywords: steroid hormones; neurosteroids; adrenal glands; stress; psychoneurological diseases; neurodegeneration; autism

For citation: Aleksandrenkova A.N., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Klyushnik T.P., Morozov S.G. Changes in steroidogenesis in psychoneurological diseases as a pathological aspect of the development of clinical phenomena. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 108-116. (in Russian)

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

Author's contribution: problem outline, generation of the general concept of the review – Generalov V.O., Klyushnik T.P., Morozov S.G.; collection and processing of material, writing the text – Aleksandrenkova A.N., Obodzinskaya T.E.; editing the text – Klyushnik T.P., Morozov S.G. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Angelina N. Aleksandrenkova*, jr. researcher of laboratory of general and perinatal neuroimmunopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, clinical biochemist of medical center "PlanetaMed", e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Information about the authors:

Aleksandrenkova A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>Generalov V.O., <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>Obodzinskaya T.E., <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>Klyushnik T.P., <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>Morozov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 27.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Благодаря многочисленным клиническим и фундаментальным исследованиям на сегодняшний день стало понятно, что психоневрологические расстройства являются следствием нарушения работы общей регуляторной нейроиммунноэндокринной системы и часто протекают с вовлечением различных органов и систем. Такой механизм участвует в развитии как невротических и психических аффективных расстройств, задержек психического развития и поведенческих расстройств детского возраста, так и нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний. Группа стероидных гормонов представляет собой основополагающий нейроиммунноэндокринный интегратор, регулирующий системные и центральные реакции, опосредующие адаптационные возможности организма. К основным классам стероидных гормонов относят минералокортикоиды (главным образом, альдостерон), глюкокортикоиды (главным образом, кортизол) и половые стероиды (андрo-, эстро- и прогестагены).

Стероидогенез, нейростероиды и их эффекты в нервной системе

Стероидогенез представляет собой направленный процесс превращения холестерина в прегненолон и его даль-

нейший переход в другие стероиды и их метаболиты. Основным субстратом синтеза стероидных гормонов является холестерин, транспортируемый к внутренней мембране митохондрий клеток и посредством ферментов семейства цитохрома P450 расщепляемый до прегненолона [1]. Это превращение является лимитирующей стадией синтеза стероидов. Далее происходят последовательные реакции гидроксилирования прегненолона цитохромами P450 и окисления гидроксистероидными дегидрогеназами, которые опосредуют образование всех остальных классов стероидов, профиль которых зависит от набора ферментов, характерных для той или иной ткани. Терминальные стадии стероидогенеза доминируют в метаболизме стероидов в периферических тканях и органах-мишенях. Стероиды, содержащие свободные гидроксильные группы, подвергаются реакциям конъюгации и образуют чаще всего сульфатированные производные. Такие циркулирующие сульфоконъюгаты создают резервуар предшественников для десульфатации или превращения в гормоны или прегормоны.

Стероидогенез происходит преимущественно в коре надпочечников и гонадах, но не ограничивается ими. Некоторые клетки могут синтезировать достаточное количество прегненолона для аутокринной выработки специфич-

ческих стероидных гормонов. Так, нервная ткань способна синтезировать гонадостероиды, локально вырабатывающиеся в гиппокампе и других структурах мозга, причем в синтезе стероидов участвуют как глиальные клетки, так и нейроны [1]. Непосредственно нейроны могут вырабатывать прегненолон, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион и эстрогены, а спектр синтезируемых стероидов глии, в том числе астроцитов, олигодендроцитов и микроглии, еще шире и включает прегненолон, прогестерон, ДГЭА, андростендион, тестостерон, эстрадиол и эстрон [2]. Локальный синтез *de novo* и способность ЦНС захватывать циркулирующие на периферии стероиды, производимые корой надпочечников, приводят к значительному содержанию стероидов в нервной ткани, так, например, концентрация ДГЭА и его сульфатированной формы (ДГЭАС) в ЦНС в 6-8 раз выше их периферического уровня.

Для нейростероидов характерны ауто- и паракринные протективные и регенераторные свойства. Нейростероиды наряду с классическими «долгосрочными» эффектами, опосредуемыми регуляцией транскрипции генов, в нервной системе также способны посредством рецепторного взаимодействия влиять на возбудимость нейронов [3-6]. В частности, нейрональные стероиды являются модуляторами активности ГАМК_A-рецепторов, причём некоторые из них проявляют потенцирующие свойства (аллопрегненолон, тетрагидродезоксикортикостерон, андростандиол), а другие, преимущественно сульфатированные производные, действуют как неконкурентные ингибиторы (прегненолона сульфат и ДГЭА сульфат (ДГЭАС)). Активность нейростероидов в отношении NMDA-рецепторов также плейотропна. Сульфатированные стероиды (прегненолона сульфат, ДГЭАС) преимущественно являются аллостерическими агонистами ионотропных рецепторов глутамата (NMDA-рецепторов), в то же время прегненолона сульфат может действовать как ингибитор, и как стимулятор в зависимости от состава субъединиц рецептора. Помимо непосредственного взаимодействия с NMDA-рецепторами, нейростероиды контролируют глутаматную нейротрансмиссию, модулируя активность σ_1 -рецептора и тем самым регулируя кальциевый гомеостаз клетки. Такая способность нейрональных стероидов регулировать возбудимость нейронов путем модуляции активности основных тормозных и возбуждающих нейромедиаторных систем опосредует характерные для них противосудорожные свойства, а также их участие в процессах синаптической пластичности и, соответственно, памяти, обучения и поведения.

Типичный механизм действия стероидных гормонов, основанный на регуляции транскрипции генов, задействованных в том числе в путях регулирования

апоптоза, роста нейритов, нейрогенеза и выживаемости нейронов, опосредует нейропротективные свойства нейростероидов [4, 5]. Общие анаболические свойства стероидов, в том числе способность увеличивать синтез нейротрофического фактора мозга (BDNF), придают нейростероидам нейрорегенераторные свойства. Иммунорегуляторные функции стероидов, способствующие стимуляции иммунного ответа и снижению воспаления путем регулирования синтеза цитокинов, являются дополнительным протективным свойством стероидных гормонов.

Если для половых стероидов в целом, нейробиологические эффекты являются однонаправленными, то эффекты глюкокортикостероидов зависят от их концентрации и продолжительности воздействия. Кортизол оказывает свое влияние в ЦНС через два типа рецепторов: минералокортикоидные (МР), экспрессируемые в гиппокампе, и глюкокортикоидные (ГР), экспрессируемые в гиппокампе и префронтальной коре [7, 8]. Кортизол регулирует нейротрансмиттерные системы связанные с обработкой вознаграждения, регуляцией внимания, модулированием пре- и постсинаптических нейромедиаторных рецепторов (серотонин-, ГАМК-, глутамат-, норадреналин-, дофаминергические), а также участвует в процессе долгосрочного потенцирования и, следовательно, консолидации долгосрочной памяти [7]. Умеренные уровни кортизола активируют только рецепторы с более высоким сродством – МР, активация которых характеризуется улучшением когнитивных способностей и памяти. По мере повышения уровня кортизола этот положительный эффект усиливается до насыщения МР, затем происходит активация ГР, что приводит к ухудшению когнитивных и исполнительных функций памяти. Также активация рецепторов глюкокортикостероидов связана с регуляцией выработки BDNF – базальные концентрации кортизола способствуют увеличению его синтеза, в то время как избыточные – его снижению. Снижение выработки BDNF на фоне хронически повышенного уровня кортизола является одним из предполагаемых механизмов, вызывающих структурные изменения ЦНС, которые могут отражать долгосрочный когнитивный дефицит [7]. Таким образом, нейробиологические эффекты глюкокортикоидов двухфазны: низкие (базальные) уровни оказывают нейропротекторный эффект; более высокие уровни усиливают нейротоксичность и снижают регенераторный потенциал нейронов. Следовательно, как дефицит, так и избыток глюкокортикоидов отражается на функционировании ЦНС: при недостатке кортикостероидов уменьшаются их нейропротективные свойства, что способствует снижению сопротивляемости мозга патологическим факторам, а их увеличение – само по себе является повреждающим фактором.

Изменения стероидных гормонов в развитии психоневрологических заболеваний взрослых

Широкие нейротропные эффекты стероидных гормонов позволяют рассматривать нарушения их продукции в качестве фактора развития психоневрологических заболеваний.

Увеличенное содержание кортизола и ассоциированные нейротоксические эффекты рассматриваются как патофизиологический посредник между стрессом и риском развития болезни Альцгеймера (БА), или степенью выраженности симптомов при уже имеющемся когнитивном дефиците [8]. Клинические исследования показали, что повышенный уровень кортизола у пациентов с БА коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений и связан с более быстрым снижением глобальных когнитивных способностей, эпизодической памяти, а также исполнительных функций, независимо от возраста и пола пациента [8, 9]. Повышенный уровень кортизола на доклинической и ранних клинических стадиях связан с худшим прогнозом и более быстрым снижением когнитивных способностей. Однако, гиперкортизолемия при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при БА, также рассматривается не как причина, а как следствие нейродегенерации: было высказано предположение, что повреждение гиппокампа, способствующее снижению его подавляющей активности на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводит к ее растормаживанию и повышению уровня глюкокортикоидов и, следовательно, к накоплению повреждений гиппокампа [9]. Как было показано, стрессорные события могут как положительно, так и отрицательно влиять на память и когнитивные способности [8], что связано со сложным механизмом воздействия кортикостероидов на ЦНС и зависит от возможностей надпочечников компенсировать триггеры или же приводить к истощению системы и прогрессированию патологических реакций.

Тревожные расстройства – еще одна область взаимосвязи стероидных гормонов и психопатологии. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – пример психопатологии, тесно связанной с уровнем стрессорных гормонов, и ассоциированной с повышенным риском развития деменции. Однако, несмотря на абнормальную сверхчувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при ПТСР, увеличенного уровня кортизола у пациентов не наблюдается [9], что, вероятно, связано с истощением надпочечниковой сети. Среди пациентов с ПТСР была выявлена зависимость тяжести их состояния от содержания нейроактивных стероидов – аллопрегнанолона и прегнанолона, низкий уровень которых ассоциирован с более тяжелым состоянием [10].

Антагонистические свойства глюкокортикостероидов и половых стероидов вызывают необходимость учитывать содержание обеих групп гормонов и рассматривать их соотношение. В отличие от концентрации ДГЭА, которая снижается в условиях хронического стресса и заболеваний, концентрация кортизола обычно либо повышается, либо не изменяется, и впоследствии приводит к снижению отношения ДГЭА/кортизол [3, 11]. Так, более глубокие когнитивные расстройства обнаружены у пожилых пациентов, у которых определялось большее снижение отношения ДГЭА(С) к кортизолу в крови, хотя изменения происходили только в концентрациях ДГЭА(С) [3]. Также повышение уровня ДГЭА при ПТСР отрицательно коррелировало с симптомами и напрямую коррелировало с улучшением состояния пациента, поэтому было высказано предположение, что повышенная способность надпочечников выделять ДГЭА является компенсаторной и может смягчать тяжесть расстройства [3]. Реципрокное увеличение активности надпочечниковой оси и снижение активности гонадной оси обнаруживаются и при БА [9].

Функциональная взаимосвязь эндокринных сетей необходима для адаптации организма в изменяющихся условиях среды. Реципрокные изменения гормональных осей интегрируют биологические и поведенческие реакции в адаптивное русло, компенсаторно замещая регуляторные функции друг друга. Однако, хронически активированная эндокринная ось может расходовать свой ресурс и, в таком случае, общий гормональный статус организма остается полностью истощенным. К примеру, снижение передачи сигналов от глюкокортикоидных рецепторов из-за дефицита синтеза кортизола может снижать экспрессию ферментов, необходимых для синтеза аллопрегнанолона и прегнанолона в условиях стресса [12]. Наряду с этим, метаболические изменения в условиях стресса могут препятствовать созданию необходимых условий для стероид-синтетических реакций, в частности, образованию достаточного количества кофакторов для ферментов [12]. В ситуации истощенного ресурса организм остается без возможности адаптации и сопротивления стрессу и только накапливает патологические изменения.

Нейродегенеративный процесс ассоциирован с нейровоспалением, в совокупности эти патофизиологические механизмы создают порочный круг, приводящий к прогрессированию заболевания. Активное вовлечение глиальных клеток в воспалительный процесс и повреждение нейрональных клеток, наряду с множеством других патофизиологических аномалий, нарушает также и стероид-синтетическую функцию. Недостаток нейроактивных стероидов, участвующих в регуляции иммунного ответа, может способствовать прогрессированию воспалительных реакций и их выходу за рамки регуляторных механизмов

и, соответственно, ухудшать функцию и выживаемость нейронов. Исследования показывают, что при нейродегенеративных заболеваниях нейростероидогенез может быть значительно изменен [2]. Известно, что физиологическое снижение уровня половых гормонов по мере старения организма является фактором риска развития БА. У пациентов с БА были выявлены более низкие уровни половых стероидов по сравнению со здоровой выборкой, в частности ДГЭА(С), аллопрегнанолон и других нейростероидов [13]. У пациентов с рассеянным склерозом (РС) – аутоиммунно-воспалительным демиелинизирующим заболеванием нервной системы, также были обнаружены абnormally низкие уровни содержания нейроактивных стероидов как в мозговой ткани, так и в ликворе [2]. Низкие уровни андрогенов (тестостерона, ДГЭА(С)) в крови были обнаружены как у мужчин, так и у женщин, страдающих РС, причем более низкие уровни тестостерона коррелировали с большим прогрессированием заболевания [14].

Изменения стероидных гормонов в развитии психоневрологических заболеваний детей

Влияние нейростероидов на развитие нервной системы и формирование поведенческих реакций, начиная с самых ранних этапов, позволяет рассматривать нарушения стероидогенеза в контексте патофизиологического механизма развития задержек психоневрологического развития, детской и подростковой психоневрологической патологии. Однако, и без того сложный и интегрированный процесс реакции ЦНС на стероидные гормоны, у педиатрических пациентов дополнительно усложняется динамическими изменениями в процессе роста и развития организма. Кроме того, на этапе созревания ЦНС является более восприимчивой к изменениям нейроактивных веществ, в том числе нейростероидов, и к любым нейротоксическим триггерам.

К примеру, среди пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) был выявлен недостаток стероидных гормонов, причем содержание ДГЭА и прегненолона имело обратную корреляцию с тяжестью симптоматики, концентрация ДГЭА(С) значительно коррелировала с субшкалой гиперактивности [15]. Также изменения в профиле стероидогенеза у пациентов касаются и класса глюкокортикоидов: был обнаружен более низкий базальный уровень концентрации кортизола у людей с СДВГ по сравнению со здоровой популяцией, свидетельствующий о более низкой активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [16].

Нарушения в содержании стероидных гормонов были обнаружены и у пациентов с расстройствами нейроразвития аутистического спектра (РАС). Однако, в опубликован-

ных исследованиях имеются противоречивые результаты и обнаруживаются как более высокие уровни стероидов по сравнению со здоровыми детьми, так и более низкие, а в ряде случаев – существенно не отличающиеся от детей с типичным развитием [17]. Наиболее ранние исследования обнаружили связь между уровнем фетального тестостерона и риском развития РАС у детей и, в соответствии с этим, была выдвинута теория «экстремально мужского мозга» в качестве причины развития поведенческих нарушений, и повышенный уровень андрогенов позиционировался как ведущий фактор в патофизиологии аутизма. Однако, позже было выявлено, что на развитие аутистических черт оказывает влияние только высокий уровень фетального тестостерона, но не его содержание в постнатальном периоде у ребенка [18]. Теория фетального тестостерона на сегодняшний день имеет неоднозначные выводы и не нашла убедительных доказательств [19].

У пациентов с РАС чаще обнаруживают увеличенные уровни андрогенов по сравнению со здоровыми [20, 21]. При изучении уровней стероидных гормонов в слюне у пациентов с РАС обоего пола было обнаружено увеличение их содержания, причем профиль абnormally увеличенных стероидов был шире у детей более старшего возраста [22]. При определении корреляций между уровнями гормонов и клинической симптоматикой были выявлены непоследовательные результаты: умеренные и сильные положительные связи были обнаружены в группах девочек и мальчиков 7–9 лет, в то же время в группах мальчиков 7–9 лет и мальчиков и девочек 3–4 лет показатели клинической картины отрицательно коррелировали с уровнями ДГЭА, андростерона, эпиандростерона и других.

Наряду с повышенным уровнем половых стероидов у пациентов с РАС, нередко обнаруживается и обратное. Так, при изучении каскада стероидогенеза у мальчиков допубертатного возраста с РАС были обнаружены изменения по всему альтернативному пути синтеза андрогенов в сторону снижения их уровня, в частности, прегненолона сульфата, конъюгированных и неконъюгированных метаболитов прогестерона и кортизола [23]. Уровни циркулирующих гормонов коррелировали с показателем социального взаимодействия у пациентов. В наибольшей степени уровни содержания ДГЭА(С) и андростендиона были связаны с дефицитом социальных навыков и ограниченными интересами. Отклонения в содержании метаболитов стероидогенеза, включая прогестерон и его метаболиты, у больных детей подтверждены и в других работах [24, 25]. Сниженные уровни андрогенов относительно здоровых людей также наблюдались у подростковых и взрослых пациентов с аутистическим расстройством [26–28]. Также было выявлено, что сниженные уровни аллопрегненолона у взрослых пациентов с РАС связаны с бо-

лее серьезным ограниченным/повторяющимся поведением, а также с меньшим пониманием тяжести этого поведения самим больным [28].

Кроме того, наряду с абнормальным уровнем половых стероидов у пациентов с РАС наблюдаются также изменения со стороны других гормонов коры надпочечников, в частности метаболитов 11-дезоксикортизона, кортикостерона, кортизола, кортизона [24]. Было обнаружено, что регистрируемые увеличенные концентрации половых стероидов имеют надпочечниковый генез [29] и, таким образом, могут быть связаны с общей дисрегуляцией гормонального ответа на стрессорные факторы.

Исследования содержания кортизола у пациентов с аутизмом столь же противоречивы и обнаруживают как их увеличенное количество, так и сниженное [30]. Однако, несмотря на такой диссонанс, исследования согласуются в том, что регуляция надпочечникового ответа на стресс у пациентов с РАС нарушена. Так, обнаружено, что даже несмотря на одинаковый исходный уровень кортизола, после воздействия стрессовой ситуации наблюдается более высокий пиковый ответ кортизола, который характеризуется большей продолжительностью и восстанавливается медленнее у пациентов с РАС по сравнению с нормотипичными детьми [31, 32]. При этом также отмечается, что реакция на стрессовый фактор имеет большую межиндивидуальную вариацию среди пациентов с РАС, которые, в целом, демонстрировали повышенное и устойчивое физиологическое возбуждение по отношению к социальным стрессорам [32]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании [33] и, вместе с этим, была обнаружена положительная корреляция между уровнем кортизола и стереотипным/повторяющимся поведением. Также в группе аутичных детей были обнаружены увеличенные уровни АКТГ, являющегося более объективным маркером стресса, причем, более высокие уровни АКТГ были характерны для пациентов с тяжелой формой РАС [31]. Такие данные свидетельствуют о гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у больных РАС. Более того, при нарушении регуляции надпочечниковой оси может отмечаться как избыток, так и недостаток ответа кортизола на стресс [31], что, в свою очередь, отражает степень компенсации состояния пациента. Такая общая дисрегуляция надпочечниковой оси приводит к присоединению повышенной тревожности и неупорядоченному возбуждению в дополнение к основным нарушениям в общении, социальном взаимодействии и ограниченному/повторяющемуся поведению.

Предполагается, что абнормальные уровни стероидных гормонов могут быть связаны не только с дисрегуляцией надпочечниковой оси, но также могут быть следствием обменных нарушений на более ранних этапах стерои-

догенеза, включая синтез холестерина, что в совокупности приводит не только к стероидному дисбалансу, но и к изменениям мембранной оболочки клеток и к гипомиелинизации [34, 35].

Использование стероидов в лечении пациентов с психоневрологическими заболеваниями

Обнаруживаемые нарушения в профиле стероидных гормонов у пациентов с психоневрологическими заболеваниями позволили использовать нейростероиды и их синтетические аналоги в терапевтических целях.

Противосудорожная активность нейростероидов позволяет широко их использовать в лечении судорожного синдрома и, что особенно важно, в случаях рефрактерной эпилепсии и при купировании эпилептического статуса [36, 37]. К примеру, в терапии синдрома Веста наряду с классическим применением препаратов АКТГ и кортизола использование нейростероидов также эффективно [37].

Способность нейроактивных стероидов поддерживать гомеостаз тормозных и возбуждающих нейротрансмиттерных систем, а также функцию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники определяет эффективность их использования в лечении аффективных расстройств, в частности депрессивных и тревожных [38].

Стероидные гормоны эффективно применяются в лечении состояний, сопровождающихся нейровоспалением и нейродегенерацией. Наряду с противовоспалительными и нейропротективными свойствами нейроактивных стероидов, они также модулируют биоэнергетическую активность нервных клеток с повышением синтеза АТФ и митохондриального дыхания, модулируют окислительно-восстановительный гомеостаз, увеличивая антиоксидантный потенциал клетки [39], что имеет дополнительный благоприятный эффект в ограничении нейрональной дегенерации.

Прогестерон и аллопрегнанолаон показали эффективность в клинических исследованиях методов лечения черепно-мозговой травмы [36, 37]. Синтетический аналог аллопрегнанолаона также способствовал снижению воспалительных маркеров у пациентов с депрессией и его использование было клинически эффективно [40]. Терапия тестостероном у пациентов с РС также показала свою терапевтическую пользу и способствовала ремиелинизации, увеличению объема серого вещества, улучшению когнитивных способностей и увеличению выработки нейротрофических факторов [13]. Использование гормональной терапии половыми стероидами у пациентов с болезнью Альцгеймера способствовало уменьшению воспаления, отложения амилоидных бляшек и когнитивного дефицита [14]. Также исследовалось применение стероидных гормонов в лечении расстройств нейроразвития: лечение

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

аллопрегненалом взрослых пациентов с РАС показало свою эффективность и в большей мере способствовало снижению показателя раздражительности у больных [41].

Таким образом, способность стероидных гормонов и их метаболитов влиять на системы нейротрансмиссии, поддерживать энергетический метаболизм нейронов, модулировать нейроиммунную сигнализацию и нейроэндокринную стресс-реакцию позволяет применять их при широком круге неврологических и психических заболеваний.

Заключение

Вовлеченность стероидных гормонов, чаще в виде их стресс- или возраст-ассоциированного дефицита, в развитие психоневрологических заболеваний у взрослого контингента подтверждается во многих исследованиях, лечение, нацеленное на их восполнение и модуляцию эндокринных осей, показывает свою эффективность.

Напротив, среди пациентов детского возраста ситуация остается не до конца понятной. Гетерогенность полученных в исследованиях данных относительно уровня стероидных гормонов (как гонадостероидов, так и кортикостероидов) при нарушениях психоневрологического развития не позволяет однозначно очертить патологический паттерн нарушения стероидогенеза у детей с нарушениями/задержкой развития, но в то же время большинство исследований однозначно указывают на нарушения метаболизма стероидов, которые играют определенную роль в патогенезе, клинических проявлениях и поведенческих расстройствах. Противоречивые данные исследований могут указывать на сложный многостадийный профиль нарушений стероидогенеза и, вероятно, эти противоречия обусловлены разными стадиями нейроэндокринной дисрегуляции и различной степенью их компенсации. При острых стрессорных воздействиях, связанных как с биологическими, так и с эмоциональными триггерами, увеличенная выработка нейроактивных стероидов наряду с кортизолом является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание нормального торможения ЦНС, контроль поведенческих реакций и оптимизацию нейроиммунной сигнализации. Хроническая стрессорная сигнализация, сопровождающая большинство психоневрологических заболеваний, приводит к истощению стероидогенеза и способствует нарушению регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники в ответ на стресс, также может наблюдаться толерантность к воздействию острого триггера на выработку нейростероидов, что, в свою очередь, проявляется поведенческими реакциями в виде тревоги и дисфории [36].

Таким образом, показано, что гормональная система, в частности стероидные гормоны, являясь звеном нейроиммунноэндокринной регуляции, занимает важное ме-

сто в патогенезе развития психоневрологических заболеваний и требует более углубленного изучения, в том числе с учетом стадийности формирования эндокринной дисфункции.

Литература

(п.п. 1-4; 7-10; 12-41 см. References)

5. Иванова Г.П., Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Василенко Л.М. Роль прогестерона и его метаболитов в регуляции функций головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(5): 129-37. <https://doi.org/10.17116/jnevro.201811851129>
6. Ходырев Г.Н., Циркин В.И. Влияние эстрогенов и прогестерона на функциональное состояние нейронов головного мозга. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2012; 2(3): 295-9.
11. Иванова С.А., Левчук Л.А., Гуткевич Е.В., Семке В.Я. Стероидные и тиреоидные гормоны: возможности применения в прогнозировании течения невротических расстройств. *Психиатрия*. 2010; 3(45): 18-22.

References

1. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine reviews*. 2011; 32(1): 81-151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>
2. Yilmaz C., Karali K., Fodelianaki G., Gravanis A., Chavakis T., Charalampopoulos I., et al. Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019; 55: 100788. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100788>
3. Lloyd-Evans E., Waller-Evans H. Biosynthesis and signalling functions of central and peripheral nervous system neurosteroids in health and disease. *Essays in Biochemistry*. 2020; 64(3): 591-606. <https://doi.org/10.1042/EBC20200043>
4. Maninger N., Wolkowitz O.M., Reus V.I., Epel E.S., Mellon S.H. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in neuroendocrinology*. 2009; 30(1): 65-91. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.11.002>
5. Ivanova G.P., Gorobets L.N., Litvinov A.V., Bulanov V.S., Vasilenko L.M. A role of progesterone and its metabolites in regulation functions of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118(5): 129-37. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811851129> (In Russian)
6. Khodyrev G.N., Tsirkin V.I. Effect of estrogens and progesterone on the functional state of brain neurons. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta imeni N.I. Lobachevskogo*. 2012; 2(3): 295-9. (In Russian)
7. Kamin H.S., Kertes D.A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and behavior*. 2017; 89: 69-85. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.018>
8. Ouane S., Popp J. High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature. *Front Aging Neurosci*. 2019; 11: 43. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>
9. Bao A.M., Meynen G., Swaab D.F. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain research reviews*. 2008; 57(2): 531-53. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.04.005>
10. Kim B.K., Fonda J.R., Hauger R.L., Pinna G., Anderson G.M., Valovski I.T., et al. Composite contributions of cerebrospinal fluid

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

- GABAergic neurosteroids, neuropeptide Y and interleukin-6 to PTSD symptom severity in men with PTSD. *Neurobiology of Stress*. 2020; 12: 100220. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100220>
11. Ivanova S.A., Levchuk L.A., Gutkevich E.V., Semke V.Ya. Steroid and thyroid hormones: potential applications in predicting neurotic disorders. *Psikhiatriya*. 2010; 3(45): 18-22. (In Russian)
 12. Pineles S.L., Nillni Y.I., Pinna G., Webb A., Arditte Hall K.A., Fonda J.R., et al. Associations between PTSD-Related extinction retention deficits in women and plasma steroids that modulate brain GABAA and NMDA receptor activity. *Neurobiology of Stress*. 2020; 13: 100225. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100225>
 13. Aldred S., Mecocci P. Decreased dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's disease (AD) patients. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2010; 51(1): e16-e18. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.07.001>
 14. Bianchi V.E., Rizzi L., Bresciani E., Omeljaniuk R.J., Torsello A. Androgen therapy in neurodegenerative diseases. *Journal of the Endocrine Society*. 2020; 4(11): bvaa120. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa120>
 15. Strous R.D., Spivak B., Yoran-Hegesh R., Maayan R., Averbuch E., Kotler M., et al. Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2001; 4(3): 259-64. <https://doi.org/10.1017/S1461145701002462>
 16. Chang J.P., Su K.P., Mondelli V., Pariante C.M. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2021; 11(1): 430. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01550-0>
 17. Zheng H.F., Wang W.Q., Li X.M., Rauw G., Le Mellédo J.M., Baker G.B. Neuroactive steroids and related steroids in autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry*. 2018; 8(2): 468-76. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000368>
 18. Auyeung B., Ahluwalia J., Thomson L., Taylor K., Hackett G., O'Donnell K.J., et al. Prenatal versus postnatal sex steroid hormone effects on autistic traits in children at 18 to 24 months of age. *Molecular autism*. 2012; 3: 1-5. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-17>
 19. Coscini N., Williams K., Chew D., Pang K.C., O'Connell M., May T. Association between early androgens and autistic traits: A systematic review and meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2021; 85: 101789.
 20. Wang Z., Zhang B., Mu C., Qiao D., Chen H., Zhao Y., et al. Androgen levels in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2024; 15: 1371148. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1371148>
 21. He Q., Wang Y., Liu Z., Xia J., Yin H., Qiu Z., et al. Analysis of salivary steroid hormones in boys with autism spectrum disorder. *BMC Psychiatry*. 2023; 23(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04586-2>
 22. Majewska M.D., Hill M., Urbanowicz E., Rok-Bujko P., Bieńkowski P., Namysłowska I., et al. Marked elevation of adrenal steroids, especially androgens, in saliva of prepubertal autistic children. *European child & adolescent psychiatry*. 2014; 23(6): 485-98. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0472-0>
 23. Janšáková K., Hill M., Čelárová D., Celušáková H., Repiská G., Bičíková M., et al. Alteration of the steroidogenesis in boys with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*. 2020; 10(1): 340. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01017-8>
 24. Gasser B.A., Kurz J., Dick B., Mohaupt M.G. Steroid metabolites support evidence of autism as a spectrum. *Behav Sci (Basel)*. 2019; 9(5): 52. <https://doi.org/10.3390/bs9050052>
 25. Gasser B., Kurz J., Escher G., Mistry H.D., Mohaupt M.G. Androgens tend to be higher, but what about altered progesterone metabolites in boys and girls with autism? *Life (Basel)*. 2022; 12(7): 1004. <https://doi.org/10.3390/life12071004>
 26. Strous R.D., Golubchik P., Maayan R., Mozes T., Tuati-Werner D., Weizman A., et al. Lowered DHEA-S plasma levels in adult individuals with autistic disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2005; 15(3): 305-9. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.12.004>
 27. Croonenberghs J., Van Grieken S., Wauters A., Van West D., Brouw L., Maes M., et al. Serum testosterone concentration in male autistic youngsters. *Neuroendocrinology Letters*. 2010; 31(4): 483-8. PMID: 20802443
 28. Chew L., Sun K.L., Sun W., Wang Z., Rajadas J., Flores R.E., et al. Association of serum allopregnanolone with restricted and repetitive behaviors in adult males with autism. *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 123: 105039. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105039>
 29. Al-Zaid F.S., Alhader A.F.A., Al-Ayadhi L.Y. A potential role for the adrenal gland in autism. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 17743. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97266-8>
 30. Gao J., Zou J., Yang L., Zhao J., Wang L., Liu T., et al. Alteration of peripheral cortisol and autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2022; 13: 928188. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.928188>
 31. Spratt E.G., Nicholas J.S., Brady K.T., Carpenter L.A., Hatcher C.R., Meekins K.A., et al. Enhanced cortisol response to stress in children in autism. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(1): 75-81. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1214-0>
 32. Corbett B.A., Schupp C.W., Lanni K.E. Comparing biobehavioral profiles across two social stress paradigms in children with and without autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2012; 3(1): 13. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-13>
 33. de Vaan G., Beijers R., Vervloed M.P.J., Knoors H., Bloeming-Wolbrink K.A., de Weerth C., et al. Associations between cortisol stress levels and autism symptoms in people with sensory and intellectual disabilities. *Frontiers in Education*. 2020; 5: 540387. <https://doi.org/10.3389/educ.2020.540387>
 34. Lin J., de Rezende V.L., de Aguiar da Costa M., de Oliveira J., Gonçalves C.L. Cholesterol metabolism pathway in autism spectrum disorder: From animal models to clinical observations. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2023; 223: 173522. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173522>
 35. Gillberg C., Fernell E., Kočovská E., Minnis H., Bourgeron T., Thompson L., et al. The role of cholesterol metabolism and various steroid abnormalities in autism spectrum disorders: A hypothesis paper. *Autism Research*. 2017; 10(6): 1022-44. <https://doi.org/10.1002/aur.1777>
 36. Boero G., Porcu P., Morrow A.L. Pleiotropic actions of allopregnanolone underlie therapeutic benefits in stress-related disease. *Neurobiology of stress*. 2020; 12: 100203. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100203>
 37. Reddy D.S., Estes W.A. Clinical potential of neurosteroids for CNS disorders. *Trends in pharmacological sciences*. 2016; 37(7): 543-61. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.003>
 38. Maguire J.L., Mennerick S. Neurosteroids: mechanistic considerations and clinical prospects. *Neuropsychopharmacology*. 2024; 49(1): 73-82. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01626-z>
 39. Grimm A., Schmitt K., Lang U.E., Mensah-Nyagan A.G., Eckert A. Improvement of neuronal bioenergetics by neurosteroids: implications for age-related neurodegenerative disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2014; 1842(12): 2427-38. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.09.013>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.108-116

40. Balan I., Patterson R., Boero G., Krohn H., O'Buckley T.K., Meltzer-Brody S., et al. Brexanolone therapeutics in post-partum depression involves inhibition of systemic inflammatory pathways. *eBioMedicine*. 2023; 89: 104473. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104473>
41. Fung L.K., Libove R.A., Phillips J., Haddad F., Hardan A.Y. Brief report: an open-label study of the neurosteroid pregnenolone in adults with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014; 44: 2971-7. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2144-4>

Сведения об авторах:

Александренкова Ангелина Николаевна, мл. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП; врач-биохимик клиники «ПланетаМед», e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru;

Генералов Василий Олегович, доктор мед. наук, проф., врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед», e-mail: planetamed@mail.ru;

Ободзинская Татьяна Евгеньевна, врач-психиатр, психотерапевт, зав. отд-нием митохондриальной медицины клиники «ПланетаМед», e-mail: dr.obodzinskaya@gmail.com;

Клюшник Татьяна Павловна, доктор мед. наук, проф., руководитель научного отдела клиники «ПланетаМед», e-mail: klushnik2004@mail.ru;

Морозов Сергей Георгиевич, член-корр. РАН, доктор мед. наук, проф., директор ФГБНУ НИИОПП, e-mail: biopharm@list.ru

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.155.2

Изможерова Н.В., Попов А.А., Шамбатов М.А., Кожевникова А.К., Мелькова А.В.**Роль матриксных металлопротеиназ в развитии атеросклероза**ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
620028, Екатеринбург, Россия, ул. Репина, д. 3

Физиологическая роль матриксных металлопротеиназ (ММП) заключается в регуляции экстрацеллюлярного матрикса. При развитии ряда патологических процессов секреция ММП клетками мезенхимального ряда и иммунокомпетентными клетками значительно повышается, что вызывает соответствующее ремоделирование матрикса. Значение матриксных металлопротеиназ крайне широко и распространяется на многие отрасли здравоохранения. Известно, что ММП участвуют в процессе метастазирования опухолей, следовательно, изучение их активности может помочь в разработке новых методов диагностики и терапии злокачественных новообразований. Более того, ММП связаны с деградацией хряща при остеоартрите. Их ингибиторы могут быть использованы для замедления прогрессирования заболевания. В контексте сердечно-сосудистой патологии, ММП привлекают внимание в связи с их значимым участием в ремоделировании сосудистой стенки. **Цель** исследования – на основании анализа научной литературы уточнить роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе коронарного атеросклероза. Проведен обзор литературы с элементами систематического обзора. Поиск статей производился через три онлайн-базы данных (Pubmed, Google Scholar и Cyberleninka). Критерии включения: полнотекстовые оригинальные статьи на английском и русском языках, исследования, в которых сообщалось о ММП при атеросклерозе и/или ИБС, и клинические исследования. Критериями исключения были: тезисы конференций, редакционные статьи, информационные бюллетени, книги и главы книг. Широкий спектр сердечно-сосудистых патологий, в том числе атеросклероз, во многом зависит от оборота экстрацеллюлярного матрикса. Дисбаланс между уровнем ММП и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ приводит к нарушению регуляции протеолитической активности и неблагоприятному ремоделированию внеклеточного матрикса, который связан с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. В результате повышенной активности матриксных металлопротеиназ, а также их дисбаланса с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ происходит ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, из-за чего атеросклеротическая бляшка становится наиболее подверженной к разрыву. Поскольку чрезмерное ремоделирование тканей и повышенная активность ММП являются частью патогенеза атеросклеротического поражения, матриксные металлопротеиназы по-прежнему являются привлекательной мишенью для разработки антиатеросклеротических препаратов.

Ключевые слова: атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; коронарный атеросклероз; инфаркт миокарда; ММП

Для цитирования: Изможерова Н.В., Попов А.А., Шамбатов М.А., Кожевникова А.К., Мелькова А.В. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии атеросклероза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 117–126.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

Участие авторов: Изможерова Н.В., Шамбатов М.А., Попов А.А. – концепция обзора, отбор публикаций, критический пересмотр и редактирование текста, обсуждение результатов, написание статьи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Кожевникова А.К., Мелькова А.В. – обзор публикаций, сбор материала, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, обсуждение результатов. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Изможерова Надежда Владимировна, e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Izmozherova N.V., Popov A.A., Shambatov M.A., Kozhevnikova A.K., Melkova A.V.

The role of matrix metalloproteinases in the development of atherosclerosis

Ural State Medical University of Ministry of Public Health of the Russian Federation,
3 Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

The physiological role of matrix metalloproteinases (MMPs) is the regulation of the extracellular matrix. During the development of a number of pathological processes, the secretion of MMPs by mesenchymal cells and immunocompetent cells increases significantly, which consistently causes matrix remodeling. The importance of MMPs is extremely latitudinous and extends to many areas of health care. MMPs are known to be involved in the process of tumor metastasis, therefore, studying their activity can help in the development of new methods for diagnosing and treating malignant neoplasms. Moreover, MMPs are associated with cartilage degradation in osteoarthritis. Their inhibitors can be used to slow down the progression of the disease. In the aspect of cardiovascular pathology, MMPs attract attention due to their significant participation in vascular wall remodeling. **The aim** of the study was to clarify the role of MMPs in the pathogenesis of coronary atherosclerosis based on the analysis of scientific literature with elements of a systematic review. Articles were searched in three online databases (PubMed, Google Scholar, and Cyberleninka). The inclusion criteria were full-text original articles in English and Russian, reports on MMPs in atherosclerosis and/or ischemic heart disease, and clinical trials. The exclusion criteria were conference abstracts, editorials, newsletters, books, and book chapters. Multiple cardiovascular pathologies, including atherosclerosis, largely depend on extracellular matrix turnover. An imbalance between MMPs and their tissue inhibitors leads to proteolytic activity dysregulation and adverse extracellular matrix remodeling, which is associated with the progression and instability of atherosclerotic plaques in the coronary arteries. Increased activity of MMPs, as well as their imbalance with tissue inhibitors of MMPs, results in remodeling of the extracellular matrix, which makes the atherosclerotic plaque more susceptible to rupture. Since excessive tissue remodeling and increased MMP activity are parts of the pathogenesis of atherosclerotic lesions, MMPs remain an attractive target for the development of anti-atherosclerotic drugs.

Keywords: atherosclerosis; ischemic heart disease; coronary atherosclerosis; myocardial infarction; MMP

For citation: Izmozherova N.V., Popov A.A., Shambatov M.A., Kozhevnikova A.K., Melkova A.V. The role of matrix metalloproteinases on the development of atherosclerosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 117–126. (in Russian)
DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

Author's contribution: Izmozherova N.V., Shambatov M.A., Popov A.A. – the concept of review, selection of publications, critical revision and editing the text, discussion of the results, writing an article, approval of the final version of the manuscript for publication; Kozhevnikova A.K., Melkova A.V. – review of publications, collection of material, analysis and systematization of literature data, writing the text, discussion of results. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Nadezhda V. Izmozherova*, M.D., Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, 3 Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation, e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Information about the authors:

Izmozherova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Shambatov M.A., <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>

Popov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 25.01.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Атеросклероз – мультифакторное заболевание, обусловленное сложным нарушением биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессов, которое характеризуется уплотнением стенки сосудов с формированием атеросклеротических бляшек (АСБ) и прогрессирующим течением [1].

Наиболее состоятельна патогенетическая теория, характеризующая атеросклероз как хроническое воспали-

тельное заболевание, которое включает в себя врожденные и адаптивные иммунные реакции, при этом решающую роль в образовании бляшек играют иммунные клетки [2–4].

При образовании атеросклеротических бляшек важное значение имеют матриксные металлопротеиназы (ММП) – ферменты, выделяемые нейтрофилами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами [5]. ММП способствуют разрушению и ремоделированию экстрацеллюлярной матрицы (ЭЦМ) сосудистой стенки, что приводит к увели-

чению её проницаемости и позволяет липидам проникать в сосудистую стенку [5].

Ремоделирование ЭЦМ – процесс, поддерживающий гомеостаз в различных органах и тканях посредством адаптации внеклеточного окружения [6]. Динамика и структура ремоделирования определяются соотношением активности депонирования и деградации компонентов ЭЦМ [6, 7]. Депонирование матрикса происходит в результате синтеза его компонентов: коллагенов, гликопротеинов, протеогликанов, регуляторов, секретируемых факторов и непосредственно связанных с ЭЦМ молекул, деградация осуществляется в основном за счет протеолиза вследствие действия ММП, протеаз семейств дезинтегринов и металлопротеиназ (A Disintegrin And Metalloproteinase, ADAM), ADAM-протеаз с тромбоспондинами (ADAMTS) и других ферментов [6].

Наиболее активными агентами, обеспечивающими деградацию коллагена, являются ММП [5, 6]. При развитии ряда патологических процессов, таких как, ревматоидный артрит, остеоартрит, злокачественные новообразование, воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, аневризма аорты, секреция ММП клетками мезенхимального ряда и иммунокомпетентными клетками значительно повышается, что вызывает соответствующее ремоделирование матрикса [5, 6, 8–10].

Цель исследования – на основании анализа научной литературы уточнить роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе коронарного атеросклероза.

Методика

Проведен обзор литературы с элементами систематического обзора. Поиск статей производился через три онлайн-базы данных (Pubmed, Google Scholar и Cyberleninka). Для поиска использовались следующие ключевые слова: atheroscleroses OR ischemic heart disease OR (ACS) OR (coronary atherosclerosis) OR (myocardial infarction) AND (MMP).

Статьи изучались индивидуально двумя исследователями с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения: полнотекстовые оригинальные статьи на английском и русском языках, исследования, в которых сообщалось о ММП при атеросклерозе и/или ИБС, и клинические исследования. Критериями исключения были: тезисы конференций, редакционные статьи, информационные бюллетени, книги и главы книг.

Всего было получено 329 статей из трёх онлайн-баз данных: PubMed (101), Google Scholar (178) и Cyberleninka (50). Удален 161 дубликат. После оценки названия и аннотации статей 70 статей были исключены. Полные тексты остальных 98 статей были получены и тщательно проверены. Из этих 98 статей только 61 были выбра-

ны для включения в данное исследование. Стратегия поиска и отбора публикаций представлена в виде блок-схемы PRISMA (см. рисунок).

Классификация ММП

ММП относятся к семейству эндопептидаз, включающему 28 ферментов, классифицируемых на основе их строения и организации структурных доменов [8]. Данные ферменты содержат ионы цинка в активном центре и ионы кальция для стабилизации молекулы [9]. Регуляция синтеза и секреции протеаз обеспечивается факторами роста, цитокинами и другими агентами [8]. ММП принимают участие в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе, а также в процессах опухолевой трансформации и метастазировании [5].

В зависимости от их внутриклеточного распределения и специфичности для компонентов экстрацеллюлярного матрикса, ММП делятся на матриксные металлопротеиназы мембранного типа (ММП-МТ), коллагеназы, желатиназы, стромелизины и матрилизины.

Коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13 и ММП-18) расщепляют трехспиральный фибриллярный коллаген, являющийся основным в костной ткани [5].

Желатиназы (ММП-2 и ММП-9) участвуют в ремоделировании ЭЦМ различных тканей, обеспечивая ангиогенез и нейрогенез [5, 6].

Стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11) представляют собой небольшие протеазы, разрушающие сегменты внеклеточного матрикса [5].

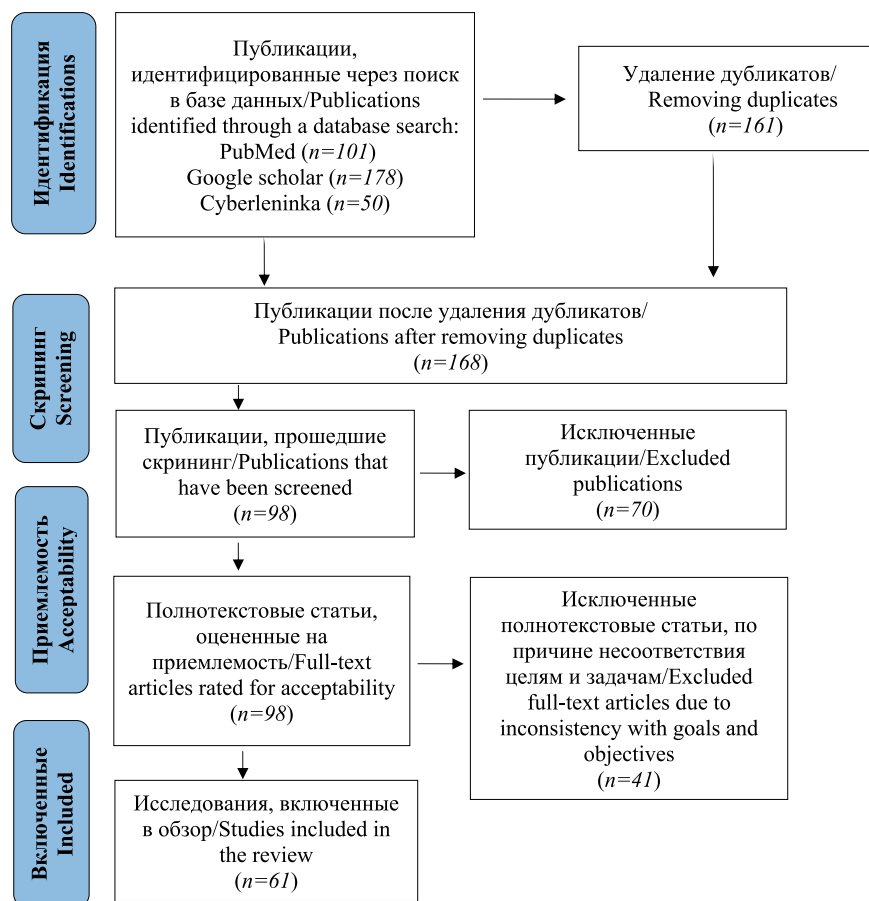
Матрилизины (ММП-7 и ММП-26) перерабатывают молекулы клеточной мембраны и переваривают компоненты ЭЦМ [5].

ММП-МТ обладают коллагенолитической активностью и могут активировать некоторые протеазы и компоненты клеточной мембраны [5].

Общие вопросы патогенеза атеросклероза

Атеросклероз начинается с «жировой полоски» в интима артерий, возникающей вследствие накопления насыщенных липидами пенистых клеток [3, 4]. Циркулирующие моноциты взаимодействуют с дисфункциональным эндотелием, который утратил свои антиадгезивные свойства, проникая в артериальную стенку, созревая в макрофаги и пенистые клетки, захватывающие и окисляющие холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к развитию видимых липидных отложений на внутренней оболочке артерий [3, 4].

Пенистые клетки представляют собой макрофаги, поглотившие окисленные частицы ЛПНП [4, 11]. Гипер-



Стратегия поиска и отбора публикаций.

The strategy of search and selection of publications.

холестеринемия является основным неблагоприятным стимулом развития атеросклеротической бляшки, воздействующим на образование пенистых клеток из макрофагов [4, 11]. По мере увеличения размеров и количества пенистых клеток возрастает давление на интиму, которая выпячивается в просвет сосуда [4, 12]. Более того, возрастающая популяция пенистых клеток привлекает к месту повреждения еще большее количество воспалительных клеток, которые нарушают архитектуру сосудов и способствуют миграции гладкомышечных клеток (ГМК). Миграция и увеличение количества ГМК в артериях приводят к дальнейшему уменьшению просвета сосудов. Сосудистые молекулы клеточной адгезии, выделяемые ГМК (Vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) участвуют в рекрутировании воспалительных клеток, способствуя прикреплению макрофагов к стенкам сосудов и проникновению в интиму артерий лейкоцитов и частиц окисленного холестерина ЛПНП. Это приводит к еще большему высвобождению сигнальных ци-

токиновых молекул, которые привлекают воспалительные клетки [12].

Атеросклеротические бляшки часто классифицируют как стабильные или уязвимые в зависимости от их состава и, следовательно, их предрасположенности к разрыву [13]. Стабильная атеросклеротическая бляшка характеризуется толстой фиброзной покрывкой, богатой гладкомышечными клетками сосудов и белками ВКМ, включая фибриллярные коллагены [13].

Турбулентность артериального кровотока, например, возникающая в разветвлениях, бифуркациях и изгибах, способствует взаимодействию тромбоцитов со стенкой сосуда [14]. Вероятно, этим и объясняется преимущественное расположение атером в местах измененного кровотока [15]. Активированные тромбоциты мигрируют к эндотелию в ответ на выработку цитокинов и факторов роста, выделяемых макрофагами и пенстыми клетками [15].

Гетеротипическое взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами, приводящее к активации последних, и отложе-

ние тромбоцитарных хемокинов на эндотелии, запускающее адгезию лейкоцитов, до сих пор считалось основными механизмами, посредством которых тромбоциты способствуют атерогенезу [15].

Повышенная активность ММП связана с ростом и дестабилизацией атеросклеротических бляшек, что способствует прогрессированию стабильных атеросклеротических бляшек в нестабильные путем разрушения ЭЦМ [16, 17].

При повышенном апоптозе пенистых клеток макрофагов наряду с деградацией фиброзной покрывки из-за повышенной активности ММП атеросклеротические бляшки становятся все более склонными к разрыву, что может вызвать образование окклюзионных тромбов и инфаркт миокарда (ИМ).

Деградация ЭЦМ приводит к истончению фиброзной оболочки бляшки и способствует ее нестабильности и склонности к разрыву [18, 19]. Нестабильные АСБ резко повышают риски кардиоваскулярных катастроф [20].

Активность ММП контролируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые являются регуляторами эндогенных белков [5]. Тканевые ингибиторы присутствуют во внеклеточном матриксе в растворимой форме, за исключением ТИМП-3. ТИМП избирательно ингибируют различные ММП и протеазы семейств ADAM и ADAMTS [5]. Также, они важны для активации и поглощения или удаления ММП из внеклеточной среды. Функция ТИМП определяет влияние внеклеточного матрикса на фенотип клеток, молекулы клеточной адгезии, цитокины, хемокины и факторы роста [6, 10, 21].

Дисбаланс между активностью ММП и ТИМП приводит к нарушению регуляции протеолиза, неблагоприятному ремоделированию ЭЦМ и связан с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [12, 22].

В развитие атеросклероза существенный вклад вносят ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-8, ММП-9, ММП-10, ММП-12, ММП-13 и ММП-14 [23, 24].

Из всех ММП в изучении развития атеросклероза наибольший интерес представляют ММП-2 и ММП-9 (желатиназы А и В), поскольку они секретируются гладкими миоцитами сосудов и макрофагами, а их специфичными субстратами являются компоненты базальной мембраны сосудов (коллаген IV типа и ламинин) и основной белок эластических волокон средней оболочки сосудов – эластин.

Роль ММП-2 в развитии атеросклероза

Значительные доказательства подтверждают центральную роль ММП-2 в развитии атеросклероза [25, 26, 27]. ММП-2 является конститутивной, ее уровень генетически обусловлен. Принято считать, что ММП-2 секретирует

ся в большом количестве как макрофагами, так и сосудистыми гладкомышечными клетками [16], однако распространенная в атеросклеротических бляшках трансдифференцировка ГМК с приобретением ими синтетического, макрофагального и остеогенного фенотипа существенно затрудняет точную идентификацию ответственных за синтез ММП-2 клеточных популяций [14]. В то же время можно предположить, что локализация и роль различных популяций неинтимальных ГМК в ремоделировании ЭЦМ будет значительно различаться [28]. ММП-2 связана как со стабильными, так и с нестабильными атеросклеротическими бляшками. Во время стабильного развития атеросклеротических бляшек ММП-2 участвует в накоплении ГМК в фиброзной покрывке, которая защищает бляшку. Матриксная металлопротеиназа 2 типа является первой протеиназой, которая, как было показано, ответственна за миграцию и пролиферацию СГМК [9].

Существуют исследования, подтверждающие, что делеция гена ММП-2 у лабораторных животных приводит к уменьшению размера атеросклеротических бляшек [29].

Активность ММП-2 увеличивалась в ГМК атеросклеротических бляшек фиброзного типа, что указывает на то, что ММП-2 тесно связана с развитием стабильных бляшек [30]. Также обнаружено, что ММП-2 повышает стабильность бляшек за счет накопления VSMC в фиброзной покрывке в сосудах мышей с нарушением синтеза атеросклеротического аполипопротеина-Е (АроЕ-/-) [31].

Доказано, что 4-гидроксинафеналь (ГНЕ) – высокореактивный продукт перекисного окисления липидов, усиливает выработку ММП-2 в гладкомышечных клетках фиброзной капсулы путем активации сигнальных путей активирующей тирозинкиназы/ядерного фактора каппа бета (Akt/NF- β) [32]. После воздействия ГНЕ наблюдалось увеличение экспрессии мРНК и белка ММП-2 в ГМК, что указывает на то, что ГНЕ регулирует выработку ММП-2 на уровне транскрипции [32]. Учитывая, что ГНЕ постоянно присутствует в значительных количествах в нестабильных атеросклеротических бляшках, предполагается, что ГНЕ ускоряет разрыв бляшек за счет стимуляции гиперпродукции ММП-2 [33]. Продемонстрирована более высокая экспрессия и активность ММП-2 в уязвимых регионах атеросклеротической бляшки [28].

Кроме того, было обнаружено, что ангиотензин-II усиливает экспрессию мРНК ММП-2 в гладкомышечных клетках фиброзной капсулы путем активации НАДФН-оксидазы [14]. ГМК, выделенные у мышей дикого типа, показали значительное увеличение экспрессии мРНК ММП-2 после воздействия ангиотензина-II. Также, ангиотензин-II стимулирует выработку активных форм кислорода, которые изменяют протеолитический баланс бляшек за счет усиления НАДФН-оксидазы и высвобождения

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

ММП-2. В конечном итоге это приводит к нестабильности бляшек [14].

В сыворотке крови пациентов с ОИМ выявлены более высокие уровни ММП-2 по сравнению со здоровыми субъектами [34]. Наблюдалось снижение сывороточного уровня ММП-2 у пациентов с ОИМ после лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы [34].

Более того, продемонстрированы более высокие сывороточные значения ММП-2 у пациентов с нестабильной ИБС в сравнении с пациентами со стабильной ИБС и здоровыми людьми [35]. Выявлена более высокая экспрессия ММП-2 в нестабильных атеросклеротических бляшках по сравнению со стабильными атеросклеротическими бляшками по данным иммуногистохимического (ИГХ) анализа [36]. ММП-2 преимущественно экспрессировалась в цитоплазме пенистых макрофагов атероматозного ядра и капсул нестабильных бляшек [36]. Однако, экспрессия ММП-2 существенно не отличалась между тремя типами нестабильных атеросклеротических бляшек (дегенеративно-некротическим типом, липидным типом и воспалительно-эрозивным типом) [35]. При этом, опубликованы данные, свидетельствующие об отсутствии значимых различий в уровнях ММП-2 между группами с ОИМ и стабильной ИБС [37].

Роль ММП-9 в развитии атеросклероза

ММП-9 синтезируется нейтрофилами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами в виде пре-профермента, а затем переносится во внеклеточную среду в виде фермента про-ММП-9. Активированная ММП-9 образуется в результате опосредованного протеазой расщепления фермента про-ММП-9 [38, 39].

Повышенная экспрессия и активность ММП-9 способствуют деградации экстрацеллюлярного матрикса, что может усиливать инфильтрацию воспалительными клетками [40, 41]. Гистологические исследования показали, что ММП-9 в основном распределялся в области плеча, некротическом ядре и фиброзной покрышке атеросклеротических бляшек, которые содержали большое количество воспалительных клеток [42]. Воспалительные клетки являются основным источником ММП-9 в бляшке [41]. ММП-9, полученная из макрофагов, может способствовать инфильтрации моноцитами в очаге поражения, но не влиять на размер «жировой полоски». Только сверхэкспрессия аутоактивирующей формы в макрофагах может вызывать значительное разрушение бляшек. Кроме того, протеазы могут способствовать миграции гладкомышечных клеток сосудов. ГМК могут дополнительно секретировать фак-

тор роста эндотелия сосудов, который играет важную роль в неоваскуляризации (фактор риска нестабильности бляшки) [43].

Существуют данные, доказывающие антиатеросклеротическое действие антагонистов рецепторов ангиотензина-II и нестероидных противовоспалительных средств, опосредованное ингибированием ЦОГ-2 и ММП-9 [44].

Эксперименты на животных показали, что у мышей с дефицитом ММП-9 значительно уменьшаются объем и длина бляшек. В бляшках сонных артерий этих мышей накапливалось меньше ГМК, коллагена, пенистых клеток и макрофагов [45]. Подавление активности данной протеазы может также снижать уровень С-реактивного белка в атеросклеротических бляшках аорты, указывая на то, что дефицит ММП-9 может стабилизировать бляшки, ингибируя их воспаление [46]. У больных с острым ИМ в пораженной коронарной артерии значительно увеличивается концентрация в крови ММП-9, ассоциированная с развитием нестабильности атеросклеротической бляшки [47, 48]. Также известно, что у больных с нестабильной атеросклеротической бляшкой сонных артерий нарушается баланс ММП-9/ТИМП-1 [48].

Неоднократно описывалась связь повышенной экспрессии или активности ММП-9 с нестабильным фенотипом бляшек [49-51].

Роль других ММП в развитии атеросклероза

ММП-1 синтезируется фибробластами, хондроцитами, макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и остеобластами. Синтез ММП-1 стимулируется различными агентами, например, эпидермальным фактором роста, цитокинами и фактором некроза опухолей-альфа (ФНО-α), а также химическими соединениями, такими как цАМФ. ММП-1 ингибируется ТИМП, а также α2-макроглобулином [16, 24]. ММП-1 принимает участие в деградации коллагена и, следовательно, в процессе ремоделирования внеклеточного матрикса. Значительную активность ММП-1 проявляет в очаге воспаления, где продуцируется фибробластами, макрофагами и другими клетками грануляционной ткани. Имеются данные о повышенном уровне экспрессии ММП-1 в гладкомышечных клетках сосудов при атеросклерозе [16, 24, 52].

ММП-7 обладает субстратной специфичностью в отношении коллагена IV типа, эластина, ламинина и протеогликана, а также некоторых неструктурных компонентов внеклеточного матрикса. Локальная гиперпродукция ММП-7 макрофагами обнаружена на границе между липидным ядром и фиброзной покрышкой [53]. Протеолитическая активность в этой области может ослабить прилегание капсулы и predispose к разрыву бляшки. Попытки определить специфический вклад ММП-7 в про-

грессирование атеросклеротических бляшек у мышей показали, что инфильтрация гладкомышечных клеток сосудов в отсутствие ММП-7 повышена, но никаких изменений в росте бляшек не наблюдалось. Влияние ММП-7 на нестабильность фиброзной покрышки может быть связано с инициацией апоптоза ГМК посредством расщепления белка N-кадгерина [53].

Активация ММП-8 может быть опосредована активными формами кислорода (АФК), высвобождаемыми из активированных нейтрофилов, или различными протеазами, такими как катепсин G, химотрипсин или прочими ММП [54]. ММП-8 является индуцибельным ферментом, и высокая активность данного фермента ограничивается очагами воспаления, при низкой сывороточной концентрации ММП-8 [54]. После активации ММП-8 может расщеплять широкий спектр субстратов, в частности коллаген типа I, который является основным компонентом фиброзной покрышки, в 3 раза сильнее, чем ММП-1 и ММП-13 [54].

Специфический вклад ММП-10 в развитие атеросклероза не изучался так широко, из-за его связи с воспалительными маркерами, такими как СРБ. Однако в зрелых бляшках сонных артерий повышенная продукция ММП-10 была количественно определена в областях, сильно населенных макрофагами. Отслеживание иммунного медиатора CD40L в клеточных компонентах атеросклеротических бляшек позволило идентифицировать усиленную экспрессию ММП-11 в зрелых атеросклеротических бляшках, в то время как в здоровых артериях или жировых прожилках ММП-11 не визуализировалось. Эта пространственно-временная экспрессия ММП-10 и 11 определяет роль стромелизинов во влиянии на прогрессирование бляшек при продолжающейся воспалительной стимуляции [55].

В исследованиях на лабораторных животных подтверждено значение ММП-14 в формировании нестабильности бляшек. При этом, экспрессия ТИМП-3 может оказывать протективное действие, стабилизируя бляшку. Пенистые клетки с высокой экспрессией ММП-14 и низкой экспрессией ТИМП-3 преобладают в склонных к разрыву атеросклеротических бляшках, независимо от про- или противовоспалительной активации, снижение активности ММП-14 и увеличение ТИМП-3 снижают риск разрыва бляшки и риск атеротромбоза [23, 55–57].

Участие ММП в патогенезе заболеваний делает их привлекательной мишенью для лекарственных препаратов. К настоящему времени разработано большое число ингибиторов ММП для таргетной терапии различных заболеваний, начиная от низкомолекулярных ингибиторов, связывающихся с активными центрами протеаз, до макромолекулярных ингибиторов, воздействующих на экзосайты ММП, аллостерических ингибиторов, препара-

тов на основе эндогенных ингибиторов, моноклональных антител и др. Однако вовлеченность ММП во множество молекулярных реакций, широкая и зачастую перекрывающаяся субстратная специфичность, экспрессия во многих тканях, высокий уровень гомологии различных ММП являются возможными причинами того, что разрабатываемые препараты не смогли пройти клинические испытания [58, 59]. В настоящее время одобрен лишь один ингибитор ММП – доксициклин. Тем не менее исследования продолжаются, и новые поколения ингибиторов ММП в настоящее время находятся на стадии доклинических исследований [60, 61].

Заключение

В результате повышенной активности матриксных металлопротеиназ, а также их дисбаланса с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ происходит ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, из-за чего атеросклеротическая бляшка становится наиболее подверженной к разрыву. В целом, не вызывает сомнения участие ММП в ремоделировании сосудистой стенки. При этом, остается неясным то, какая из ММП наиболее специфична для атеросклероза. Из всех ММП в изучении развития атеросклероза наибольший интерес представляют ММП-2 и ММП-9, так как они секретируются гладкими миоцитами сосудов и макрофагами, а их специфичными субстратами являются компоненты базальной мембраны сосудов и эластин. Но до сих пор остается не до конца изученным, что является пусковым фактором для усиленной продукции матриксных металлопротеиназ, и с чем связано недостаточное действие их ингибиторов. Неясно, какова роль ММП на разных стадиях атеросклероза – некоторые исследования предполагают, что они могут иметь как протективное, так и атерогенное действие. Также ММП по-прежнему остаются привлекательной мишенью для разработки антиатеросклеротических препаратов. Исследования в этой области продолжаются, и с каждым годом появляется всё больше новых результатов. При этом, одни доклинические испытания показывают обнадеживающие результаты, в то время как другие не подтверждают ожидаемого эффекта.

Литература

(п.п. 2–6; 8–58; 60; 61 см. References)

- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(5): 5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Корой П.В., Дудов Т.Р., Ягода А.В. Система матриксных металлопротеиназ при хронической патологии печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023; 18(3): 251-6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18059>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

59. Резник Е.В., Крупнова Е.С., Билинская М.А., Ясновская А.А., Никитин И.Г., Переходов С.Н. Матриксные металлопротеиназы, их ингибиторы и маркеры воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Русский медицинский журнал*. 2023; 9: 12-7. https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Matriksnye_metalloproteiny_ih_ingibitory_i_markery_vospaleniya_u_pacientov_s_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyu

References

- Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2023; 28(5): 5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471> (In Russian)
- Chávez-Sánchez L., Espinosa-Luna J.E., Chávez-Rueda K., Legorreta-Haquet M.V., Montoya-Díaz E., Blanco-Favela F. Innate immune system cells in atherosclerosis. *Arch Med Res*. 2014; 45(1): 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.11.007>
- Libby P., Hansson G.K. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res*. 2015; 116(2): 307-11. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.301313>
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2): 115-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(24): 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
- Wang X., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv Pharmacol*. 2018; 81: 241–330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
- Koroj P.V., Dudov T.R., Yagoda A.V. Matrix metalloproteinases system in the chronic liver diseases. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2023; 18(3): 251-6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18059> (In Russian)
- Marino-Puertas L., Goulas T., Gomis-Rüth F.X. Matrix metalloproteinases outside vertebrates. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017; 1864(11 Pt A): 2026-35. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.003>
- Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002; 90(3): 251-62 <https://doi.org/10.1161/hh0302.105345>
- Cieplak P., Strongin A.Y. Matrix metalloproteinases – From the cleavage data to the prediction tools and beyond. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1864(11 Pt A): 1952-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.03.010>
- Vacek T.P., Rehman S., Neamtu D., Yu S., Givimani S., Tyagi S.C. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 173-83. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S68415>
- Morris D.R., Biros E., Cronin O., Kuivaniemi H., Golledge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014; 100(4): 295-302. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304129>
- Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014; 114(12): 1852-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>
- Samah N., Ugusman A., Hamid A.A., Sulaiman N., Aminuddin A. Role of Matrix Metalloproteinase-2 in the Development of Atherosclerosis among Patients with Coronary Artery Disease. *Mediators Inflamm*. 2023; 2023: 9715114. <https://doi.org/10.1155/2023/9715114>
- Massberg S., Brand K., Grüner S., Page S., Müller E., Müller I., et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med*. 2002; 196(7): 887-96. <https://doi.org/10.1084/jem.20012044>
- Johnson J.L. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2007; 5(2): 265–82. <https://doi.org/10.1586/14779072.5.2.265>
- Shah P.K. Biomarkers of plaque instability. *Current Cardiology Reports*. 2014; 16. <https://doi.org/10.1007/s11886-014-0547-7>
- Sakakura K., Nakano M., Otsuka F., Ladich E., Kolodgie F.D., Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart, Lung and Circulation*. 2013; 22(6): 399-411. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001>
- Falk E., Nakano M., Bentzon J.F., Finn A.V., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *European Heart Journal*. 2013; 34(10): 719-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411>
- Loftus I., Fitridge R., Thompson M. Mechanisms of plaque rupture. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists*. South Australia; The University of Adelaide Press; 2011: 43-78. <https://doi.org/10.1017/UPO9781922064004>
- Rienks M., Papageorgiou A.P., Frangogiannis N.G., Heymans S. Myocardial extracellular matrix: an ever-changing and diverse entity. *Circ Res*. 2014; 114(5): 872-88. [10.1093/eurheartj/ehs411](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411)
- Spinale F.G., Villarreal F. Targeting matrix metalloproteinases in heart disease: lessons from endogenous inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 2014; 90(1): 7-15. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.04.011>
- Johnson J.L., Jenkins N.P., Huang W.C., Gregoli K.D., Sala-Newby G.B., Scholtes V.P.W., et al. Relationship of MMP-14 and TIMP-3 expression with macrophage activation and human atherosclerotic plaque vulnerability. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 276457. <https://doi.org/10.1155/2014/276457>
- Kremastiotis G., Handa I., Jackson C., George S., Johnson J. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 23081. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02508-4>
- King S.M., McNamee R.A., Hough A.K., Patel R., Brands M., Reed G.L. Platelet dense-granule secretion plays a critical role in thrombosis and subsequent vascular remodeling in atherosclerotic mice. *Circulation*. 2009; 120(9): 785-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845461>
- Gresle P., Falcinelli E., Sebastiano M., Momi S. Matrix Metalloproteinases and Platelet Function. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 147: 133-65. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.01.002>
- Busti C., Falcinelli E., Momi S., Gresle P. Matrix metalloproteinases and peripheral arterial disease. *Intern Emerg Med*. 2010; 5(1): 13-25. <https://doi.org/10.1007/s11739-009-0283-y>
- Newby A.C., Zaltsman A.B. Fibrous cap formation or destruction—the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovascular Research*. 1999; 41(2): 345-60. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00286-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00286-7)
- Frenette P.S., Moyna C., Hartwell D.W., Lowe J.B., Hynes R.O., Wagner D.D. Platelet-endothelial interactions in inflamed mesenteric venules. *Blood*. 1998; 91(4): 1318-24. PMID: 9454762. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9454762/>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

30. Sluijter J.P., Pulskens W.P., Schoneveld A.H., Velema E., Strijder C.F., Moll F., et al. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions: a study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation forms. *Stroke*. 2006; 37(1): 235-9.
31. Kuzuya M., Nakamura K., Sasaki T., Cheng X.W., Itohara S., Iguchi A. Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(5): 1120-5.
32. Lee S.J., Seo K.W., Yun M.R., Bae S.S., Lee W.S., Hong K.W., et al. 4-Hydroxynonenal enhances MMP-2 production in vascular smooth muscle cells via mitochondrial ROS-mediated activation of the Akt/NF- κ B signaling pathways. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008; 45(10): 1487-92.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.08.022>
33. Leonarduzzi G., Chiarpotto E., Biasi F., Poli G. 4-Hydroxynonenal and cholesterol oxidation products in atherosclerosis. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2005; 49(11): 1044-49.
34. Sai L., Yan Q.Z., Dong M.C., Yin J.L. Effect of rosuvastatin and benazepril on matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9 and leukotriene B4 of patients with acute myocardial infarction. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2019; 18(3): 625-30.
35. Li Y., Li L., Wang K., Wu P., Cui Y. Investigation on risk stratification and the prognostic value of hs-TnT combined with MMP-2 in patients with acute coronary syndrome. *BioMed Research International*. 2021; 2021: 5. <https://doi.org/10.1155/2021/1040171>
36. Murashov I.S., Volkov A.M., Kazanskaya G.M., Kliver E.E., Chernyavsky A.M., Nikityuk D.B., et al. Immunohistochemical features of different types of unstable atherosclerotic plaques of coronary arteries. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 166: 102-6.
37. Owolabi U.S., Amraotkar A.R., Coulter A.R., Singam N.S.V., Aladili D.N., Singh A. et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020; 49: 235-44.
38. Vandooren J., Van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2013; 48: 222-72.
39. Florence J.M., Krupa A., Booshehri L.M., Allen T.C., Kurdowska A.K. Metalloproteinase-9 contributes to endothelial dysfunction in atherosclerosis via protease activated receptor-1. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171427>
40. Guizani I., Zidi W., Zayani Y., Nesrine F., Douik H., Sannhaji H., et al. Matrix metalloproteinase 3 and 9 as genetic biomarkers for the occurrence of cardiovascular complications in coronary artery disease: a prospective cohort study. *Mol Biol Rep*. 2022; 49(10): 9171-79.
41. Nagase H., Woessner J.F. Matrix Metalloproteinases. *J. Biol. Chem*. 1999; 274: 21491-4. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491>
42. Mangge H., Almer G. Immune-mediated inflammation in vulnerable atherosclerotic plaques. *Molecules*. 2019; 24(17): 3072.
<https://doi.org/10.3390/molecules24173072>
43. Vandooren J., Born B., Solomonov I., Zajac E., Saldova R., Senske M., et al. Circular trimers of gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 constitute a distinct population of functional enzyme molecules differentially regulated by tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *Biochem J*. 2015; 465(2): 259-70. <https://doi.org/10.1042/BJ20140418>
44. Li L., Li J., Yi J., Liu H., Lei H. Dose-effect of irbesartan on cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 expression in rabbit atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018; 71(2): 82-94.
<https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000544>
45. Chen Y., Waqar A.B., Nishijima K., Ning B., Kitajima S., Matsuhisa F., et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits. *J Cell Mol Med*. 2020; 24(7): 4261-74.
46. Jin Z.X., Xiong Q., Jia F., Sun C.L., Zhu H.T., Ke F.S. Investigation of RNA interference suppression of matrix metalloproteinase-9 in mouse model of atherosclerosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(4): 5272-8. PMID: 26131101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131101/>
47. Gu C., Wang F., Hou Z., Lv B., Wang Y., Cong X., et al. Sex-related differences in serum matrix metalloproteinase-9 screening non-calcified and mixed coronary atherosclerotic plaques in outpatients with chest pain. *Heart Vessels*. 2017; 32(12): 1424-31.
48. Silvello D., Narvaes L.B., Albuquerque L.C., Forgiarini L.F., Meurer L., Martinelli N.C., et al. Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability. *Biomarkers*. 2014; 19(1): 49-55. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2013.866165>
49. Heo S.H., Cho C.H., Kim H.O., Jo Y.H., Yoon K.S., Lee J.H., et al. Plaque rupture is a determinant of vascular events in carotid artery atherosclerotic disease: involvement of matrix metalloproteinases 2 and 9. *J Clin Neurol*. 2011; 7: 69-76. <https://doi.org/10.3988/jcn.2011.7.2.69>
50. Loftus I.M., Naylor A.R., Goodall S., Crowther M., Jones L., Bell P.R., et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke*. 2000; 31: 40-7.
51. Bräuninger H., Krüger S., Bacmeister L., Nyström A., Eyerich K., Westermann D., et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2023; 118(1): 18.
52. Simões G., Pereira T., Caseiro A. Matrix metalloproteinases in vascular pathology. *Microvasc Res*. 2022; 143: 104398.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104398>
53. Abbas A., Aukrust P., Russell D., Krohg-Sørensen K., Almås T., Bundgaard D., et al. Matrix metalloproteinase 7 is associated with symptomatic lesions and adverse events in patients with carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2014; 9(1): e84935.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084935>
54. Lenglet S., Mach F., Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 659282.
55. Ruddy J.M., Ikonomidis J.S., Jones J.A. Multidimensional Contribution of Matrix Metalloproteinases to Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Multiple Mechanisms of Inhibition to Promote Stability. *J Vasc Res*. 2016; 53(1-2): 1-16. <https://doi.org/10.1159/000446703>
56. Levin M., Udi Y., Solomonov I., Sagi I. Next generation matrix metalloproteinase inhibitors - Novel strategies bring new prospects. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017; 1864(11 Pt A): 1927-39.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.009>
57. Amar S., Minond D., Fields G.B. Clinical implications of compounds designed to inhibit ECM-modifying metalloproteinases. *Proteomics*. 2017; 17(23-24).
58. Fields G.B. Mechanisms of action of novel drugs targeting angiogenesis-promoting matrix metalloproteinases. *Front Immunol*. 2019; 10: 1278. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01278>
59. Reznik E.V., Krupnova E.S., Bilinskaya M.A., Yasnovskaya A.A., Nikitin I.G., Perexodov S.N. Matrix metalloproteinases, their inhibitors and inflammatory markers in patients with chronic heart failure. *Russkij meditsinskiy zhurnal*. 2023; 9: 12-7.
[https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Matriksnye_metalloproteiny_ih_ingibitory_i_markery_vospaleniya_u_pacientov_s_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyyu_\(in_Russian\)](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Matriksnye_metalloproteiny_ih_ingibitory_i_markery_vospaleniya_u_pacientov_s_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyyu_(in_Russian))

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.117-126

60. Chang M. Matrix metalloproteinase profiling and their roles in disease. *RSC Adv.* 2023; 13, 6304-16.
61. Sven H., Stefan L. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Sci.* 2024; 137(2): jcs261898. <https://doi.org/10.1242/jcs.261898>

Сведения об авторах:

Изможерова Надежда Владимировна, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; гл. внештатный специалист-клинический фармаколог Минздрава Свердловской области, e-mail: nadezhda_izm@mail.ru;

Шамбатов Мураз Акбар оглы, ассистент каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: shambatovma@gmail.com;

Попов Артем Анатольевич, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: art_porov@mail.ru;

Кожевникова Алиса Кирилловна, студентка 5 курса института клинической медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: kozhevnikovaalisa286@gmail.com;

Мелькова Анастасия Викторовна, студентка 5 курса института клинической медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: nastya.melk2002@gmail.com