

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра нормальной физиологии



## КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Сборник материалов  
республиканской научно-практической конференции  
с международным участием



Гродно, 16 мая 2024 года

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра нормальной физиологии

## **КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ**

Сборник материалов  
республиканской научно-практической конференции  
с международным участием

16 мая 2024 года

Под редакцией профессора В. В. Зинчука

Гродно  
ГрГМУ  
2024

УДК 612:014.464:005.745(06)

ББК 28.707я431

К 44

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ  
(протокол № 7 от 04.04.2024).

Редакционная коллегия:

ректор ГрГМУ, д-р мед. наук, проф. И. Г. Жук;  
проректор по научной работе ГрГМУ, д-р мед. наук, проф. С. Б. Вольф;  
зав. каф. нормальной физиологии ГрГМУ, д-р мед. наук, проф. В. В. Зинчук.

Рецензенты: зав. каф. биологической химии учреждения образования  
«Гродненский государственный медицинский университет»,  
д-р мед. наук, проф. В. В. Лелевич;  
зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С. И. Гельберга  
учреждения образования «Гродненский государственный медицинский  
университет», д-р мед. наук, проф. В. М. Шейбак.

**Кислород** и свободные радикалы : сборник материалов республиканской научно-  
К 44 практической конференции с международным участием, 16 мая 2024 г. [Электронный ресурс] / под ред. проф. В. В. Зинчука. – Электрон. текст. дан. и прогр. (объем Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).  
ISBN 978-985-595-888-9.

В сборнике представлены работы сотрудников научных и учебных учреждений Республики Беларусь и стран зарубежья по ряду направлений фундаментальной и клинической медицины – системные механизмы транспорта кислорода при гипоксических состояниях; кислородное обеспечение организма и дисфункция эндотелия; развитие окислительного стресса в эксперименте и клинике; роль газотрансмиттеров в формировании механизмов транспорта кислорода кровью в различных условиях кислородного обеспечения организма; молекулярно-генетические маркеры (полиморфизм генов) и обеспечение кислородзависимых процессов организма; клинические (фармакологические) аспекты коррекции гипоксических состояний; аллостатические механизмы в физиологической регуляции организма.

Представленные работы будут полезны широкому кругу научных сотрудников медико-биологического профиля и работников здравоохранения.

УДК 612:014.464:005.745(06)

ББК 28.707я431

ISBN 978-985-595-888-9

© ГрГМУ, 2024

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В данном сборнике представлены материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кислород и свободные радикалы», которая традиционно проводится в Гродненском государственном медицинском университете с середины 80-х годов прошлого столетия. В работе форума планируется обсуждению актуальных вопросов фундаментальных и прикладных исследований кислородзависимых процессов в организме: системные механизмы транспорта кислорода при гипоксических состояниях; кислородное обеспечение организма и дисфункция эндотелия; развитие окислительного стресса в эксперименте и клинике; роль газотрансмиттеров в формировании механизмов транспорта кислорода кровью в различных условиях кислородного обеспечения организма; молекулярно-генетические маркеры (полиморфизм генов) и обеспечение кислородзависимых процессов организма; клинические (фармакологические) аспекты коррекции гипоксических состояний; аллостатические механизмы в физиологической регуляции организма.

Проведение конференции реализуется в рамках работы научной школы (основоположник профессор М. В. Борисюк, руководитель профессор В. В. Зинчук), а также в год 65-летия со дня основания кафедры нормальной физиологии нашего университета и 110-летия со дня рождения ее первого заведующего Николая Ивановича Аринчина. Проведение конференции – продолжением славных традиций наших учителей и основателей кафедры. Надеемся, что данный форум станет важным этапом в научной жизни не только нашей страны. Его проведение позволит обсудить актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины и наметит перспективы дальнейших исследований.

*Заведующий кафедрой нормальной физиологии  
Гродненского государственного медицинского университета  
доктор медицинских наук, профессор **В. В. Зинчук***

## ХРОНОЛОГИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ

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

- Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Борисюка Михаила Владимировича (2022);
- Научно-практическая конференция с международным участием «Кислород и свободные радикалы» (2022);
- Межвузовский научный симпозиум с международным участием, посвященный 110-летию со дня рождения академика Н. И. Аринчина (2024).

## **МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ К ГИПОКСИИ НАГРУЗКИ**

**Акулич Н. В.**

Республиканский научно-практический центр спорта  
Минск, Беларусь

**Введение.** Для оценки эффективности адаптации к анаэробным нагрузкам в спорте требуется сведения о газовом составе крови атлетов. Известно, что физическая активность характеризуется ростом вентиляции, вызванным увеличением афферентации от рецепторов сосудов и мышц [1], причиной которой является возросшие потребности тканей в кислороде и воздействие  $p\text{CO}_2$  и  $\text{H}^+$  на хеморецепторные зоны [2].

Повышение потребления кислорода происходят и после выполнения нагрузки. При этом нетренированные субъекты при любой интенсивности нагрузки имеют более высокую вентиляцию и частоту сердечных сокращений, чем тренированные [3]. Таким образом, актуальность исследования заключается в оценке газотранспортной функции крови при адаптации к гипоксии в спорте.

**Цель.** Исследование механизмов адаптации к гипоксии нагрузки.

**Методы исследования.** Изучение функционирования газотранспортной функции крови спортсменов ( $n=12$ ) национальной команды по биатлону проводилось при выполнении ими нагрузки на уровне максимального потребления кислорода (МПК) в течение 10 минут. Считается, что нагрузка на уровне МПК является фактором, позволяющим выявить эффективность газотранспортной функции организма.

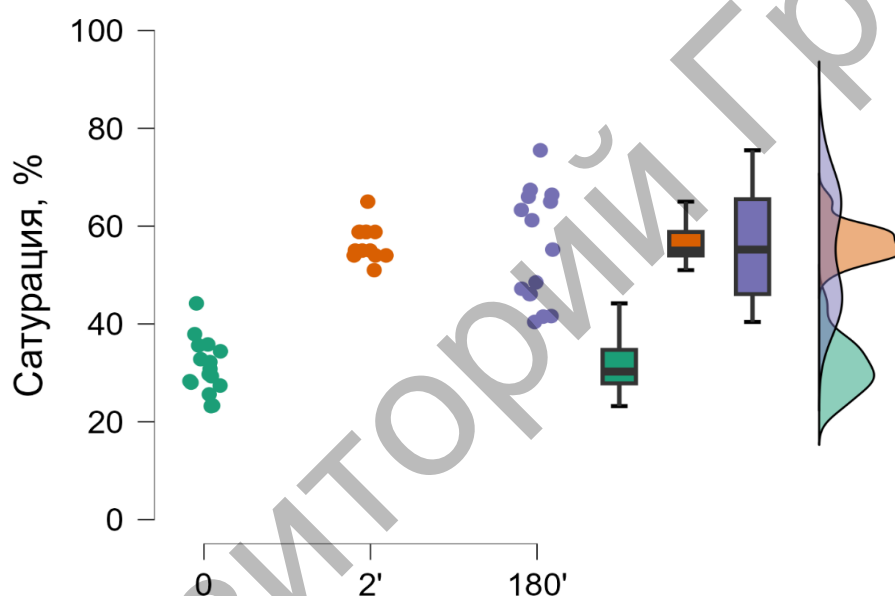
Анализ венозной крови из вены локтевого сгиба производился до нагрузки (контроль по воздействию), через 2 минуты и спустя 3 часа после ее выполнения. Исследования газового, ионного состава, лактата ( $\text{La}^-$ ), pH крови производились с использованием портативного анализатора Eros

(Siemens AG, Канада). Для оценки содержания микрочастиц клеток применялся проточный цитофлуориметр CellLab Quanta (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ данных проводился с использованием однофакторного дисперсионного анализа на свободно распространяемом программном обеспечении «JASP», версия 0.18.3.0 для Linux.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что до физической нагрузки концентрация лактата в венозной крови составляла  $0,84 \pm 0,76$  ммоль/л. Сразу после нагрузки  $\text{La}^-$  крови вырос до  $8,59 \pm 0,69$ ,  $p < 0,05$ , что указывает на активацию гликолитического механизма ресинтеза АТФ. После выполнения нагрузки произошло восстановление концентрации этого соединения в крови до нормы.

Сатурация ( $\text{SO}_2$ ) венозной крови при выполнении нагрузки выросла (рисунок) с  $34,97 \pm 8,39$  % до  $56,34 \pm 4,21$  %,  $p < 0,05$ , а после ее выполнения повышенный уровень  $\text{SO}_2$  сохранился и составил  $55,71 \pm 19,76$  %.



**Рисунок – Сатурация венозной крови биатлонистов при выполнении нагрузки на уровне максимального потребления кислорода**

У спортсменов на фоне нагрузки на уровне максимального потребления кислорода выявлено снижение рН крови с  $7,38 \pm 0,02$  до  $7,26 \pm 0,03$  ед,  $p < 0,05$ . При этом концентрация ионов  $[\text{Na}^+]$  сохранялась на уровне нормы до и через 3 часа после нагрузки, а при ее выполнении статистически значимый рост этого иона с  $140 \pm 1,31$  до  $148,14 \pm 1,34$  ммоль/л,  $p < 0,05$ .

Физическая нагрузка сопровождалась ростом концентрации  $[\text{K}^+]$  в плазме с  $4,49 \pm 0,36$  до  $5,19 \pm 0,39$  ммоль/л, что связано с высвобождением  $[\text{K}^+]$  из сокращающихся скелетных мышц. Рост концентрации  $[\text{K}^+]$  в плазме обусловлен двумя основными процессами: высвобождением  $[\text{K}^+]$  в плазму и поглощением воды из плазмы за счет сокращения скелетных мышц. Считается, что снижение внутриклеточного  $[\text{K}^+]$  и увеличение

интерстициального  $[K^+]$  при сокращении скелетных мышц является признаком процесса утомления, а скорость и величина увеличения уровня  $[K^+]$  в плазме зависит от интенсивности физических упражнений и тренированности человека. Через 180 минут после выполнения нагрузки, концентрация ионов калия снизилась до  $4,06 \pm 0,34$  ммоль/л.

Уровень  $[Cl^-]$  характеризовался сходной динамикой, с той лишь разницей, что после 180 минут после нагрузки концентрация ионов хлора возвращалась к исходному значению и составляла  $106,06 \pm 1,94$  ммоль/л.

Таким образом, выявлен рост сатурации венозной крови не только после выполнения физической нагрузки на уровне максимального потребления кислорода, но и во время ее проведения. Этот факт указывает на отсутствие тканевой гипоксии, наоборот парциальное давление кислорода выросло на 50%,  $p < 0,05$  во время выполнения нагрузки и сохранялось повышенным в течение 3-х часов после ее выполнения.

Этот выявленный феномен потребовал провести оценку возможного токсического эффекта кислорода. С помощью технологии проточной цитометрии установлено, что выполнение физической нагрузки на уровне максимального потребления кислорода сопровождается образованием микрочастиц (MP), имеющих поверхностные маркеры эритро- и тромбоцитарной природы, а также характерные для эпителиальных и мышечных клеток. Ранее в работе [4] показано, что концентрация MP возрастает при гипоксии, под влиянием физических упражнений, оказывая стимулирующее действие на рост новых сосудов.

**Выводы.** Проведен анализ газового состава венозной крови высококвалифицированных спортсменов при выполнении физической нагрузки на уровне максимального потребления кислорода. Установлено, что рост лактата сопровождается увеличением парциального давления кислорода и сатурации венозной крови, приводя к окислительному повреждению клеточных мембран и росту количества микрочастиц в крови.

Наиболее вероятной причиной возникновения утомления при выполнении нагрузки является рост концентрации ионов калия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Yui J. Okano S., Nishizawa H. Relationship between skeletal muscle mass and blood lactate level reduction after short squat jumps in healthy adult non-athletes // J Phys Ther Sci. – 2021. – Т. 33, № 10. – P. 717–721.
2. Robergs R., Ghiasvand F., Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2004. – Vol. 287, № 3. – R. 502–R516.
3. Hultman E., Spriet L., Söderlund K. Biochemistry of muscle fatigue // Biomed Biochim Acta. – 1986. – Т. 45, № 1-2. – S. 97–106.
4. Di Credico A., Izzicupo P., Gaggi, G. et al. Effect of Physical Exercise on the Release of Microparticles with Angiogenic Potential // Applied Sciences. – 2020. – Vol. 10, № 14. – P. 1–19.

# **МРТ-ХАРАКТЕРИСТИКА ОКОЛОВОДОПРОВОДНОГО СЕРОГО ВЕЩЕСТВА И ЕЕ СВЯЗЬ С ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И НАРУШЕНИЯМИ СНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ**

**Аленикова О. А., Босякова Е. В., Пархач Л. П.**

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии  
Минск, Беларусь

**Введение.** Хроническая боль – сложный процесс, включающий сенсорные и эмоциональные нарушения в сочетании с поведенческой адаптацией. Хорошо известно, что на хроническую боль значительное влияние оказывают недостаток сна и эмоциональные перепады, и наоборот. Сочетание хронической боли с нарушениями сна отрицательно влияет на гомеостаз мозга, вызывая нейровоспаление [4], что может привести к снижению глимфатического клиренса. околородопроводное (или периакведуктальное) серое вещество является одной из ключевых структур, играющих важную роль в модуляции боли [2]. В околородопроводном сером веществе имеет место высокая экспрессия трансмембранного водного белка аквапорина 4 (AQP4), который принимает участие в очистке мозга от продуктов жизнедеятельности. У мышей с генетической делецией AQP4 наблюдались нарушения структуры мозга и молекулярного транспорта воды, которые приводят к снижению глимфатического клиренса и, соответственно, к увеличению и застою жидкости в интерстициальном пространстве, что опосредованно нарушает работу мозга [1]. Хроническая боль может также приводить к реорганизации серого вещества в структурах мозга, участвующих в модуляции эмоционального состояния и боли [2]. В околородопроводном сером веществе содержатся нейроны, которые производят энкефалины и уменьшают восприятие восходящих болевых импульсов из спинного мозга. В эту область нередко вживляют электроды имплантатов устройств глубокой стимуляции мозга при лечении пациентов с хронической болью [3]. Кроме того, околородопроводное серое вещество участвует в болезненных состояниях, включая тревогу, панические расстройства, депрессию и нарушения сна.

**Цель.** Изучение МРТ-изменений околородопроводного серого вещества во взаимосвязи с эмоциональными нарушениями и нарушениями сна у пациентов с хронической болью.

**Методы исследования.** 28 пациентов с хронической первичной и вторичной скелетно-мышечной болью в возрасте 42-60 лет и 20 здоровых людей того же возраста (контрольная группа) были протестированы с использованием четырехмерного опросника симптомов 4ДДТС (Four-Dimensional Symptom Questionnaire – 4DSQ) для оценки дистресса,

депрессии, тревоги и соматизации; опросник сна Шпигеля (Spiegel Sleep Questionnaire – SSQ) и визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Для оценки сна использовали полисомнографию с количественным анализом спектральной мощности ЭЭГ. Использовали стандартизированную морфометрию МРТ с ручной сегментацией околососудистого серого вещества для оценки интенсивности сигнала. Для оценки функции глимфатической системы участникам проводился диффузионно-тензорный визуализирующий анализ периваскулярного пространства (diffusion tensor image analysis along the perivascular space – DTI-ALPS) с анализом изменений индекса периваскулярной диффузии ALPS (Analysis along the Perivascular Space).

**Результаты и их обсуждение.** Различий между группами по соотношению полу и возрасту не было. Группа пациентов с хронической болью имела более высокий балл по общему баллу 4DSQ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), а также по подшкалам дистресса, депрессии, тревоги и соматизации. У пациентов с хронической болью наблюдались более выраженные субъективные нарушения сна по SSQ ( $p < 0,01$ ), уменьшение общего времени сна ( $p < 0,005$ ) и удлинение латентного периода засыпания ( $p = 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Общая медленноволновая активность значительно снижалась, особенно в лобных областях во время медленного сна, с увеличением мощности  $\alpha$ -диапазона в теменных областях во время быстрого сна у пациентов с хронической болью.

МРТ-морфометрия выявила увеличение плотности околососудистого серого вещества в группе пациентов с хронической болью по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ). Индекс ALPS у них был ниже, чем в контрольной группе, и отрицательно коррелировал с плотностью околососудистого серого вещества ( $p < 0,01$ ). Его плотность имела положительную корреляцию с показателями 4DSQ и ВАШ ( $p < 0,005$ ) и отрицательную корреляцию с общим временем сна и показателем SSQ ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Хроническая боль тесно связана с различными патологическими состояниями, такими как депрессия, тревога, соматизация и проблемы со сном. Эти состояния часто возникают одновременно, приводя к нейрофизиологическим изменениям, а также морфологической реорганизации мозга. Снижение общей медленноволновой активности во время медленного сна снижает глимфатический клиренс, что может служить возможным объяснением взаимосвязи между нарушениями сна и хронической боли. Изменение плотности околососудистого серого вещества, коррелирующее с эмоциональными изменениями, выраженностью боли и параметрами сна, а также индексом ALPS, свидетельствует, что околососудистое серое вещество является ключевой структурой мозга, объединяющей основные патогенетические механизмы хронизации боли. В связи с этим различные воздействия на него можно рассматривать как один из методов лечения первичной и вторичной скелетно-мышечной боли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aguera L., Failde I., Cervilla J.A. et al. Medically unexplained pain complaints are associated with underlying unrecognized mood disorders in primary care // *BMC Fam Pract.* – 2010. – Vol. 11. – P. 17.
2. Gomolka R.S., Hablitz L.M., Mestre H. et al. Loss of aquaporin-4 results in glymphatic system dysfunction via brain-wide interstitial fluid stagnation // *Elife.* – 2023. – P. 1–36.
3. Sims-Williams H., Matthews J.C., Talbot P.S. et al. Deep brain stimulation of the periaqueductal gray releases endogenous opioids in humans // *Neuroimage.* – 2017. – Vol. 146. – P. 833–842.
4. Vergne-Salle P., Bertin P. Chronic pain and neuroinflammation // *Joint Bone Spine.* – 2021. – Vol. 88, № 6. – P. 1–7.

## **ЗРИТЕЛЬНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ МОЗГА У ЛИЦ, НАБЛЮДАЮЩИХ РЕКУРРЕНТНЫЕ ЭПИЗОДЫ ГИПОКСИИ И ГИПЕРКАПНИИ ВО СНЕ**

**Борисевич А. В.<sup>1</sup>, Саваневская Е. Н.<sup>1, 2</sup>, Хомич Г. Е.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет  
Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина  
Брест, Беларусь

**Введение.** Затруднения дыхания во сне являются одним из самых распространенных нарушений функции дыхательной системы. Затрудненное дыхание сильно снижает качество жизни, но причина его по-прежнему неизвестна. Доказано [2], что апноэ сна относится к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств. Основная причина нарушений, возникающих при многолетних симптомах апноэ, – рекуррентная гипоксия и гиперкапния, сопутствующая эпизодам затруднения ночного дыхания [5]. Негативный эффект повторяющихся эпизодов недостатка кислорода и избытка углекислого газа обусловлен тем, что избыточное содержание двуокиси углерода в крови способствует ее закислению – ацидозу [1]. Его выраженность, умеренная при кратковременной гиперкапнии, нарастает по мере увеличения длительности эпизодов затрудненного дыхания во сне. Метаболический ацидоз, в свою очередь, вызывает рефлекторные реакции, направленные на восстановление значений pH крови [3]. Этим обусловлены частые пробуждения во время сна, направленные на восстановление дыхания посредством частых и глубоких вдохов, сопровождающихся звуками, снижающими качество сна. Помимо этого, метаболический ацидоз препятствует снижению

артериального давления, обычному для нормального ночного сна, что повышает риск развития кардиоваскулярных патологий [4].

Существует множество гипотез относительно происхождения ночного апноэ, однако этот вопрос по-прежнему требует углубленного изучения.

Одним из методов, позволяющих исследовать функцию мозга при затрудненном дыхании, является метод регистрации спонтанной и вызванной активности полушарий большого мозга при помощи электроэнцефалографии. Записи с электроэнцефалографа позволяют дать корректную оценку суммарной электрической активности мозга в покое, а также ответной реакции корковых нейронных ансамблей на функциональные пробы. Одной из таких проб является регистрация зрительного вызванных потенциалов на обрабатываемый шахматный паттерн [6].

**Цель.** Определить характер зрительных вызванных потенциалов мозга на обрабатываемый шахматный паттерн у лиц с признаками рекуррентной гипоксии и гиперкапнии во сне.

**Методы исследования.** В обследовании участвовали две группы лиц. Представители одной из групп характеризовались нормальным паттерном ночного дыхания. Во вторую вошли лица с признаками апноэ сна.

Перед началом исследования испытуемого просили принять сидячее положение, его лицо располагалось на расстоянии до экрана 1 м.

Для записи вызванных потенциалов мозга использовались чашечковые хлорсеребряные электроды. Непрерывный контакт с кожей головы обеспечивался посредством электропроводной пасты «Унипаста» (ООО «Гельтек-Медика», Россия). Активные электроды накладывали в точки O1 и O2 согласно международной системе 10-20. Референтный электрод помещали в центр головы в точку Cz. Заземляющий электрод располагался на запястье. Регистрацию проводили с использованием четырехканального комплекса Нейро-МВП 4 (ООО «Нейрософт», Россия). Вызванные потенциалы получали в ходе усреднения 100 эпох электроэнцефалограммы.

В качестве стимула был использован обрабатываемый шахматный паттерн с угловым размером ячейки 24 угловых минуты. Для облегчения фиксации взгляда в центре шахматного паттерна размещался красный крест, на котором испытуемым было предложено фокусировать внимание. Частота реверсии паттерна – 1 Гц. Испытуемые, имеющие измененную остроту зрения, проходили исследование с использованием средств оптической коррекции. Стимуляция сетчатки шахматным паттерном проводилась отдельно для правого и левого глаз.

Для каждой регистрации были вычислены амплитуды компонентов N75-P100, P100-N145 (мкВ). Оценка достоверности различий осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** В экспериментах были определены величины межпиковой амплитуды зрительных вызванных потенциалов

большого мозга в контроле и у лиц с признаками прерывистой гипоксии и гиперкапнии во сне. Основными изменениями характеризовалось межпиковая амплитуда N75-P100. Они наблюдались при стимуляции как левого, так и правого глаза. При стимуляции левого глаза амплитуда N75-P100 у лиц с апноэ была достоверно ниже, чем в контроле как в левом (O1-Cz), так и в правом (O2-Cz) затылочном отведении. Слева (O1-Cz) амплитуда вызванного ответа составила  $9,17 \pm 2,3$  мкВ в контрольной группе и  $4,37 \pm 0,7$  мкВ ( $p < 0,05$ ) у лиц с признаками апноэ сна. В правом затылочном отведении (O2-Cz) амплитуда вызванного ответа также была выше в контрольной группе ( $10,34 \pm 2,9$  мкВ), чем в группе с эпизодами прерывистой гипоксии и гиперкапнии ( $4,09 \pm 0,6$  мкВ) ( $p < 0,05$ ). При стимуляции правого глаза статистически достоверная разница межпиковых амплитуд N75-P100 между группами была зафиксирована только в правом затылочном отведении. Там значение амплитуды у лиц с нормальным паттерном ночного дыхания составило  $11,11 \pm 3,0$  мкВ против  $4,76 \pm 0,8$  мкВ в группе с признаками ночного апноэ ( $p < 0,05$ ). На противоположной стороне амплитуда между пиками N75 и P100 достоверно не различалась и составила  $8,66 \pm 2,5$  мкВ в контрольной группе и  $4,79 \pm 1,6$  мкВ в группе с признаками ночного апноэ.

Что касается амплитуды между пиками P100 и N145, ее значения также были ниже в группе лиц с признаками ночного апноэ. Однако достоверных различий между ее параметрами в контрольной экспериментальной группах выявлено не было. При стимуляции левого глаза обращаемым шахматным паттерном ее значение в контрольной группе составили  $10,67 \pm 3,5$  мкВ в левом и  $10,69 \pm 3,1$  мкВ в правом затылочном отведениях. В группе лиц с признаками ночного апноэ значение амплитуды равнялись  $6,07 \pm 1,7$  мкВ и  $7,24 \pm 2,1$  мкВ соответственно. Стимуляция правого глаза обусловила следующие значения амплитуды P100 и N145 в контрольной группе:  $10,75 \pm 2,9$  мкВ в левом и  $10,91 \pm 2,5$  мкВ в правом затылочном отведении. В группе лиц с признаками ночного апноэ ее значения составили  $7,91 \pm 1,6$  мкВ и  $7,52 \pm 1,6$  мкВ соответственно. Достоверных различий между значениями в обеих группах не наблюдалось ни в одном из отведений.

**Выводы.** Таким образом, можно заключить, что в группе лиц с признаками ночного апноэ характер вызванных потенциалов большого мозга на обращаемый шахматный паттерн достоверно отличается от такового у лиц с нормальным ночным дыханием. Основными различиями характеризовались компоненты вызванного ответа, имеющие происхождение в 17-18 полях по Бродману (значения межпиковой амплитуды N75-P100).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Chami H.A., Resnick H.E., Quan S.F. et al. Association of incident cardiovascular disease with progression of sleepdisordered breathing // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 1280–1286.

2. Ferini-Strambi L., Baietto C., Gioia M.R.D. et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP) // Brain Res Bull. – 2016. – Vol. 61. – P. 87–92.

3. Heiser C., Zimmermann I., Sommer J.U. et al. Pharyngeal chemosensitivity in patients with obstructive sleep apnea and healthy subjects // Chem Senses. – 2013. – Vol. 38. – P. 595–603.

4. Magliulo G., De Vincentiis G., Iannella G. et al. Olfactory evaluation in obstructive sleep apnoea patients // Acta Otorhinolaryngol Ital. – 2018. – Vol. 38. – P. 338–345.

5. Parisi R.A., Neubauer J.A., Santiago T.V. et al. Brain blood flow and control of respiratory muscles during sleep // Acta Biol. Med. Exp. – 1986. – Vol. 11. – P. 115–126.

6. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. – М.: Пресса, 2011. – 532 с.

## **АНТИОКСИДАНТНАЯ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНТИСВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРЕОДОЛЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

**Быков Ю. В.<sup>1</sup>, Быкова А. Ю.<sup>1</sup>, Беккер Р. А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет  
Ставрополь, Россия

<sup>2</sup>Университет имени Давида Бен-Гуриона в Негеве  
Беэр-Шева, Израиль

**Введение.** Накоплено значительное количество данных о том, что повышенный уровень оксидативного и нитрозативного стресса в организме, вызываемые этим стрессом свободнорадикальное повреждение и апоптоз нервных и глиальных клеток, нейровоспаление, повышение инсулинорезистентности ЦНС и периферических тканей, истощение пула эндогенных антиоксидантов, митохондриальная дисфункция в ЦНС играют важную роль в патогенезе депрессивных состояний, а также в ряде могут случаев обуславливать их резистентность к стандартной психофармакотерапии (ПФТ) [4].

С другой стороны, имеется много данных о том, что антиоксиданты (например, куркумин, ресвератрол, мелатонин, некоторые каротиноиды) и сквенджеры свободных радикалов (например, метиленовая синь) могут быть эффективны в лечении депрессий и/или в устранении их терапевтической резистентности [1-2, 5-6].

Противовоспалительные препараты (например, целекоксиб, низкодозный аспирин, миноциклин, статины), антиглутаматергические средства (например, N-ацетилцистеин, мемантин, кетамин) и инсулинсенситизаторы

(например, метформин, пиоглитазон) – способствуют уменьшению оксидативного и нитрозативного стресса в ЦНС более косвенными методами, чем прямые антиоксиданты и скавенджеры свободных радикалов. Тем не менее они тоже могут быть эффективны в преодолении терапевтической резистентности депрессий [4].

Предполагается, что одним из основных механизмов лечебного эффекта столь разных групп препаратов при депрессиях как раз и является их общее влияние на уровень оксидативного и нитрозативного стресса в мозгу и коррекция митохондриальной дисфункции в клетках мозга, а в конечном итоге – нейропротекция [4].

**Цель.** Представить описание клинического случая пациента с терапевтически резистентной депрессией (ТРД), которому помогло добавление к ПФТ антиоксидантов, скавенджеров свободных радикалов и противовоспалительных средств.

**Методы исследования.** Наблюдался пациент 1999 г. р. (23 года на момент обращения за консультацией), страдавший ТРД с 19-летнего возраста. Перепробовал около 8 схем ПФТ, адекватных по дозе и длительности – без особого эффекта.

**Результаты и их обсуждение.** С целью поиска возможных причин резистентности депрессии, пациент был направлен на дополнительные анализы. В результате в его плазме крови были обнаружены повышенные уровни С-реактивного белка (25 мг/л), гомоцистеина (21 мкмоль/л), продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ = 6,4 мкмоль/л).

После этого ему были назначены селегилин 5 мг/сут, аскорбиновая кислота 250 мг/сут, метиленовая синь 160 мг/сут в капсулах, комплексный антиоксидантный препарат (250 мг ресвератрола, 500 мг куркумина, 250 мг эпигаллокатехина галлата, 100 мг витамина Е, 4 мг астаксантина в одной капсуле), а также комплекс витаминов группы В (для коррекции гипергомоцистеинемии).

С учетом жалоб на затруднение засыпания был предложен мелатонин 3 мг на ночь. После жалоб на то, что «при длительной ходьбе болят колени», и сообщения пациента о наличии коморбидного остеоартрита коленных суставов был добавлен целекоксиб 200 мг/сут.

Лечение привело к быстрому (в течение 2 месяцев) становлению полной ремиссии ТРД, нормализации показателей ПОЛ, уровней С-реактивного белка и гомоцистеина в крови, уменьшению связанных с остеоартритом коленных суставов болей в коленях.

**Выводы.** Комплексная антиоксидантная, противовоспалительная и антисвободнорадикальная терапия эффективна и безопасна в преодолении терапевтической резистентности депрессий.

Особенно показана такая терапия тем пациентам с ТРД, у которых выявляются лабораторные маркеры повышенного уровня оксидативного стресса и/или воспаления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alda M. Methylene blue in the treatment of neuropsychiatric disorders // *CNS drugs*. – 2019. – Vol. 33, № 8. – P. 719–725.
2. Anderson G. Depression pathophysiology: astrocyte mitochondrial melatonergic pathway as crucial hub // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 1–27.
3. Larrea A., Sánchez-Sánchez L., Diez-Martin E. et al. Mitochondrial metabolism in major depressive disorder: from early diagnosis to emerging treatment options // *J Clin Med*. – 2024. – Vol. 13, № 6. – P. 1–25.
4. Liu Y., Zhang B., Zhou Y. et al. Plasma oxidative stress marker levels related to functional brain abnormalities in first-episode drug-naive major depressive disorder // *Psychiatry Res*. – 2024. – Vol. 333. – P. 115742.
5. Menegas S., Keller G.S., Possamai-Della T. et al. Potential mechanisms of action of resveratrol in prevention and therapy for mental disorders // *J Nutr Biochem*. – 2023. – Vol. 121. – P. 1–26.
6. Talaei A., Noori R., Ardani A.R. et al. The Effect of Adding Curcumin to Sertraline in the Treatment of Severe Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial // *Clin Neuropharmacol*. – 2023. – Vol. 46, № 4. – P. 135–139.

## ОЗОНОТЕРАПИЯ КАК АНТИОКСИДАНТНАЯ МЕТОДИКА ГОРМЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТКОВИДНОЙ ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Быков Ю. В.<sup>1</sup>, Быкова А. Ю.<sup>1</sup>, Беккер Р. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет  
Ставрополь, Россия

<sup>2</sup>Университет имени Давида Бен-Гуриона в Негеве  
Беэр-Шева, Израиль

**Введение.** В литературе имеются многочисленные данные об эффективности разных форм озонотерапии (внутривенного введения озонированного физиологического раствора или собственной озонированной крови пациента, ингаляций небулайзером или ректальной инсуффляции кислорода с небольшой примесью озона, приема внутрь или ректального введения озонированного растительного либо оливкового масла) – в лечении как острой фазы заболевания COVID-19, так и «постковидного синдрома» [3, 5].

Озонотерапия в данных формах может быть эффективной и безопасной в лечении именно нейропсихиатрических последствий перенесенного COVID-19, таких как постковидная депрессия, постковидная астения, постковидная тревожность, постковидные диссомнические нарушения [5].

Озонированное растительное (оливковое) масло, вводимое внутрь или ректально, рассматривается как одно из потенциально весьма эффективных нутрицевтических вмешательств при постковидном синдроме [1].

Механизм действия озонотерапии при постковидном синдроме сложен и до конца не изучен. Он предположительно включает в себя горметические эффекты – стимуляцию окислительно-восстановительных процессов в митохондриях, внутриклеточного размножения митохондрий, активацию эндогенной антиоксидантной системы в ответ на контролируемый низкоинтенсивный окислительный стресс, порождаемый воздействием медицинского озона, а также коррекцию про-тромботических, провоспалительных и иммунопатологических сдвигов в организме, ускорение детоксикации организма и элиминации обломков РНК и белков вируса SARS-CoV-2 [2].

На самом деле, интерес к искусственной индукции контролируемых степеней окислительного стресса для вызывания горметических защитных эффектов в медицине по-прежнему актуален, и с этой целью исторически применялась не только озонотерапия.

Так, вплоть до конца 1970-х годов сохраняла определенную популярность в научной медицине методика повышения насыщенности кислородом крови и активации эндогенной антиоксидантной защиты при помощи внутривенного или ректального введения разбавленного раствора перекиси водорода [6].

Было показано, причем как в экспериментах на животных, так и у человека, что процент насыщения гемоглобина крови кислородом, а также активность таких антиоксидантных ферментов, как каталаза и глутатионпероксидаза, при обоих путях введения перекиси водорода действительно могут повыситься [6].

Однако позже было доказано, что такая методика крайне небезопасна. Внутривенное введение перекиси водорода может вызвать химический флебит или газовую эмболию пузырьками кислорода, образующимися при реакции перекиси водорода с кровью пациента. Ректальное ее введение может вызвать химический ожог слизистой кишечника, химический проктит или колит, кишечное кровотечение или даже прободение толстой кишки, газовую эмболию [4].

**Цель.** Представить описание клинического случая пациента с терапевтически резистентной постковидной депрессией, которому помогло присоединение к антидепрессантам (АД) озонотерапии, что, вероятно, связано с парадоксальным (горметическим) антиоксидантным ее действием.

**Методы исследования.** Наблюдался мужчина 1994 г. р. (29 лет на момент обращения за консультацией в 2023 году). В марте 2022 года перенес амбулаторно COVID-19.

Несмотря на относительно легкое течение острой фазы болезни, после выздоровления пациент длительное время предъявлял жалобы на физическую слабость, повышенную утомляемость, нарушения памяти и когнитивных функций, «туман в голове», трудности с засыпанием, тревогу, подавленное настроение, летучие боли в мышцах и суставах, а также на снижение аппетита и запоры (вероятно, связанные с наличием депрессии).

Обращался с жалобами к психиатру, неврологу, гастроэнтерологу. Получал назначения различных АД (флуоксетина до 40 мг/сут, флувоксамина до 200 мг/сут, венлафаксина до 150 мг/сут, amitриптилина до 75 мг/сут), ноотропных препаратов и анксиолитиков (пирасетама, мексидола, холина альфосцерата, темгиколурила, тофизопама) – без особого эффекта.

**Результаты и их обсуждение.** С учетом жалоб, прежде всего на когнитивные нарушения, пациенту было предложено испытать в качестве АД вортиоксетин, обладающий специфической прокогнитивной активностью (до 20 мг/сут).

Спустя 3 недели лечения вортиоксетином во время одной из бесед о динамике состояния мужчина признался, что занимается самолечением народными средствами. Они включали в себя пероральный прием перекиси водорода в каплях и использование клизм с разведенной перекисью водорода. После этих методов пациент, по его словам, «отмечал некое просветление в голове». Пациенту было рекомендовано прекратить это делать в связи с опасностью для здоровья.

Вместе с тем данная информация навела консультанта на мысль направить пациента в клинику, занимающуюся озонотерапией. В этой клинике мужчина получил 10 сеансов «большой аутогемотерапии» собственной озонированной кровью (400 мл на инфузию). Он также приобрел в клинике озонированное оливковое масло и получил инструкции по самостоятельному ежедневному приему и ректальному введению по 30 мл масла перед сном в течение 1 месяца.

Присоединение озонотерапии привело к быстрому улучшению психического состояния пациента, становлению ремиссии депрессии и тревоги, улучшению сна, исчезновению болей в мышцах и суставах. Нормализовался аппетит, ушли запоры.

**Выводы.** Озонотерапия как в формате аутогемотерапии собственной озонированной кровью, так и в виде приема внутрь или ректального введения органических озонидов, образующихся при озонировании растительного масла и постепенно отщепляющих озон в организме, – эффективный и безопасный метод адьювантного лечения постковидных депрессий.

Эффект озонотерапии, вероятно, связан с горметической стимуляцией эндогенных антиоксидантных систем в ответ на контролируемую индукцию низкоинтенсивного окислительного стресса, которая приводит

к снижению уровня окислительного стресса до значений ниже исходных (наблюдавшихся до озонотерапии).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Catalano A., Iacopetta D., Ceramella J. et al. Are nutraceuticals effective in COVID-19 and post-COVID prevention and treatment? // *Foods*. – 2022. – Vol. 11, № 18. – P. 1–26.

2. Chirumbolo S., Varesi A., Franzini M. et al. The Mito-Hormetic mechanisms of ozone in the clearance of SARS-CoV2 and in the COVID-19 therapy // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 9. – P. 1–18.

3. Hendawy H.A., Mosallam W., Abuelnaga M.E. et al. Old treatment for a new disease: can rectal ozone insufflation be used for COVID-19 management? A Case Report // *SN Compr Clin Med*. – 2021. – Vol. 3, № 6. – P. 1424–1427.

4. Pawar D., Calara A., Jacob R. et al. Hydrogen peroxide induced colitis: a case report and literature review // *Case Rep Gastrointest Med*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-6.

5. Tirelli U., Franzini M., Valdenassi L. et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy-preliminary results on 100 patients // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2021. – Vol. 25, № 18. – P. 5871–5875.

6. Yun D.J., Cha S.K. Plasma hemoglobin in rectal or intravenous hydrogen peroxide for extrapulmonary oxygenation // *Yonsei Med J*. – 1979. – Vol. 20, № 1. – P. 1–7.

## **ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ И ДОНОРЫ СЕРОВОДОРОДА И ОКСИДА АЗОТА (II) В ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

**Быков Ю. В.<sup>1,2</sup>, Быкова А. Ю.<sup>1</sup>, Беккер Р. А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет  
Ставрополь, Россия

<sup>2</sup>Университет имени Давида Бен-Гуриона в Негеве  
Беэр-Шева, Израиль

**Введение.** Накоплено большое количество литературных данных о роли нередко предшествующей острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) длительной, хронической ишемии-гипоксии мозга (ХИМ), а также постинсультного перифокального отека мозга и нейровоспаления в этиопатогенезе постинсультных депрессий (ПВД) [5].

Много данных имеется и о том, что купирование кислородного голодания мозга, уменьшение его воспаления и отека с помощью таких методов, как гипербарическая оксигенотерапия (ГБОТ), применение

кислородных коктейлей внутрь способствует более быстрому восстановлению двигательных и когнитивных функций, эмоциональной сферы, купированию диссомнических нарушений и таламических болевых синдромов у постинсультных пациентов [2-3, 5].

Также показано, что дефицит эндогенного сероводорода, эндогенного оксида азота (II) и нарушения газового сигналинга в организме играют важную роль в патогенезе как сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и депрессий в целом и ПИД в частности [1, 6].

Эндогенный (или экзогенно вводимый в физиологических концентрациях) сероводород является сильным антиоксидантом и сквенджером свободных радикалов, а также мощным вазодилататором и нейропротектором и непрямым симпатолитиком [1, 4].

Физиологические концентрации экзогенно вводимого сероводорода или оксида азота (II) также могут иметь прямое антидепрессивное действие [6].

**Цель.** Представить описание клинического случая пожилого пациента с тяжелой ПИД, которому помогло присоединение к антидепрессивной терапии курса ГБОТ и биологически активных добавок (БАД) с донорами сероводорода и оксида азота (II).

**Методы исследования.** Наблюдался 65-летний мужчина, за полгода до обращения за консультацией перенесший правосторонний корковый ишемический инсульт. Размеры очага ишемии, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), были сравнительно небольшими. Речь и интеллект не пострадали.

В остром периоде инсульта пациент вел себя, согласно описаниям родственников, «поразительно адекватно и мужественно».

Однако после частичного восстановления двигательных функций у мужчины развились повышенная плаксивость, уверенность в отсутствии перспектив дальнейшего восстановления, в необратимой инвалидизации и скорой смерти, подавленность, тоскливо-раздражительное настроение, нарушения сна.

Пациент ранее обращался к психиатру, получал назначения антидепрессантов (АД) – эсциталопрама (до 20 мг), сертралина (до 200 мг) – без особого эффекта.

Показатель шкалы Бека самооценки депрессии на момент обращения за консультацией составлял 31 балл (тяжелая депрессия).

**Результаты и их обсуждение.** Мужчине было предложено испытать мощный АД двойного действия – венлафаксин. Доза его была постепенно доведена до 225 мг/сут. Переносимость была хорошей. Однако эффект к сроку 8 недель пребывания на этой дозе был неполным – сохранялись остаточные явления ПИД в виде инсомнии, слегка пониженного фона настроения, проблем с концентрацией внимания при чтении.

На этом фоне пациент и родственники выразили заинтересованность в присоединении немедикаментозных методов лечения.

Пациенту было рекомендовано прохождение курса ГБОТ. Он получил 10 сеансов ГБОТ при давлении 2 АТА в специализированной клинике.

Параллельно с этим, к его психофармакотерапии (ПФТ) были добавлены БАД, являющиеся донорами сероводорода и оксида азота (II), соответственно, N-ацетилцистеин 1200 мг/сут (в 2 приема по 600 мг), аллицин (действующее вещество экстракта чеснока) 12 мг утром, L-аргинин 2000 мг/сут (в 2 приема по 1000 мг).

Такая коррекция лечения привела к становлению полной ремиссии ПИД, купированию диссомнических явлений, улучшению когнитивного функционирования, памяти и концентрации внимания пациента.

В качестве «неожиданного и приятного бонуса» мужчина отметил улучшение эректильной функции.

**Выводы.** Улучшение кислородного снабжения мозга, достигаемое при проведении ГБОТ, наряду с ее противоотечным действием и возможными ее парадоксальными горметическими (антиоксидантными) эффектами может содействовать более эффективному лечению ПИД и более быстрому постинсультному восстановлению.

Не менее важным в лечении ПИД является вазодилатирующее, нейропротективное и антидепрессивное действие таких эндогенных газомедиаторов, как сероводород и оксид азота (II).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Huang Y., Omorou M., Gao M. et al. Hydrogen sulfide and its donors for the treatment of cerebral ischaemia-reperfusion injury: A comprehensive review // *Biomed Pharmacother.* – 2023. – Vol. 161. – P. 1–17.
2. Shi R., Meng W., Liu Z. et al. Hyperbaric oxygen therapy for poststroke insomnia: A systematic review and meta-analysis protocol // *BMJ open.* – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. e081642.
3. Slade J.B., Kwan N., Lennox P. et al. Hyperbaric oxygen therapy for thalamic pain syndrome: case report // *Front Neurol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1–8.
4. Sun J., Miao Y., Wang P. et al. Decreased levels of hydrogen sulfide in the hypothalamic paraventricular nucleus contribute to sympathetic hyperactivity induced by cerebral infarction // *Hypertens Res.* – 2024. – P. 1–15.
5. Sun Y., Ren T., Ji X. Influence of hyperbaric oxygen therapy-specialized care on limb motor function and mental state of cerebral infarction patients with hemiplegia // *Technol Health Care.* – 2024. – № 1. – P. 1–10.
6. Tao X., Zhu X., Liu Y. et al. Gas therapy strategies for depression and schizophrenia: A review // *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102, № 46. – P. 1–7.

# ГАЗОТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ ТРАВМАМИ ГОЛЕНИ В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ванькович П. Э.<sup>1</sup>, Кезля О. П.<sup>1</sup>, Юрага Т. М.<sup>2</sup>,  
Хоровец А. И.<sup>2</sup>, Шлыкович Е. М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения  
Белорусского государственного медицинского университета

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической  
медицины Белорусского государственного медицинского университета

<sup>3</sup>3-я городская клиническая больница города Минска  
Минск, Беларусь

**Введение.** Диафизарные переломы костей голени представляют собой высокоэнергетическую травму костной ткани и сопровождаются обширным поражением мягких тканей, что обуславливает высокую вероятность развития тяжелых гнойно-септических осложнений. Доля таких переломов в структуре всех травм костно-мышечной системы достигает 25%, а среди переломов костей нижних конечностей – от 64 до 70% [4].

На сегодняшний день лечение сложных диафизарных переломов костей голени – актуальная проблема, что обусловлено анатомически неоднородным распределением мягких тканей и отсутствием мышечной прослойки по передней поверхности голени, особенностями кровоснабжения, сопряженного с нарушением местного метаболизма, а также низкой эффективностью традиционных протоколов лечения. Основной задачей лечения пациентов с такими травмами является максимально полное восстановление функции конечности, приближенной к физиологической.

Несмотря на применение современных хирургических технологий, в результате оперативного лечения диафизарных переломов голени достаточно часто наблюдается развитие осложнений, таких как замедленная консолидация, формирование ложных суставов, несращение костных отломков. Следовательно, большое научно-практическое значение представляет разработка эффективных методов консервативного лечения диафизарных переломов костей голени в послеоперационном периоде.

**Цель.** Оценить состояние газотранспортной функции крови (ГТФК) у пациентов с диафизарными переломами костей голени в условиях метаболической терапии.

**Методы исследования.** Набор пациентов в исследование осуществлялся в травматолого-ортопедических отделениях Минской областной клинической больницы. Пациенты были разделены на 2 группы исследования: группа сравнения – 45 чел. (13 женщин и 32 мужчины, средний возраст  $39,89 \pm 12,39$  г.), которым в раннем послеоперационном периоде после хирургического лечения проводили традиционную консервативную

терапию по протоколу; группа основная – 65 человек (39 мужчин и 26 женщин, средний возраст  $40,78 \pm 12,18$  г.), которым в раннем послеоперационном периоде на фоне традиционной терапии проводили курс метаболического лечения (сеансы гипербарической оксигенации по 55 мин при 1,0-1,8 АТА, № 10-15 и внутривенных инфузий цитофлавина № 10-15).

Критериями включения пациентов в исследование были следующие: сложный закрытый диафизарный перелом костей голени, возраст более 16 лет, клинически удовлетворительное общее состояние; добровольное информированное согласие на проведение клинической и лабораторной диагностики, хирургического лечения. Взятие крови у пациентов для исследования в анаэробных условиях проводили в 1-е сутки госпитализации до лечения, на 5-7 и 15 сутки госпитализации. С помощью газоанализатора ABL-800 BASIC («Radiometer», Дания) изучены следующие показатели: рН – величина отрицательного десятичного логарифма молярной концентрации ионов  $H^+$ ; парциальное давление  $O_2$  ( $p_vO_2$ ) – напряжение кислорода в крови; содержание лактата – конечный продукт анаэробного метаболизма глюкозы (гликолиза), образующийся при замещении ионов водорода молочной кислоты на ионы  $Na^+/K^+$ ; ( $p_vO_2$ ) – напряжение кислорода в крови, сатурация гемоглобина ( $s_vO_2$ ) – это показатель насыщения гемоглобина крови кислородом; парциальное давление  $CO_2$  ( $p_vCO_2$ ) – напряжение углекислого газа в крови. Критерием оценки кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО), отражающей нелинейную зависимость насыщения гемоглобина кислородом от  $pO_2$ , а следовательно, и сродство гемоглобина к кислороду (СГК), является показатель  $p_{50}$  – парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%. Положение КДО на оси абсцисс отражает  $p_{50}$  реальное при данном  $pO_2$  в конкретных условиях, определяемых рН, содержанием  $CO_2$  и 2,3-дифосфоглицерата, температурой и другими факторами. Для проведения сравнительной оценки изучаемых показателей в 1-е сутки наблюдения до лечения использовали литературные данные по референтным значениям показателей ГТФК венозной крови [1].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica v10.0. Данные представляли в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75 перцентилями (Me (25%-75%)). Для анализа различий в двух группах по количественному параметру использовали U-критерий Манна-Уитни для независимых подгрупп, критерий Вилкоксона для зависимых подгрупп. Статистически значимыми являлись различия при  $p < 0,05$  независимо от метода применяемого анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Пациенты двух групп наблюдения были сопоставимы по возрастному и гендерному составу, типу повреждения и хирургического вмешательства, сопутствующей патологии ( $p > 0,05$ ).

У пациентов основной группы до проведения лечения выявлен субкомпенсированный метаболический ацидоз при уровне рН венозной

крови 7,31 (7,29; 7,33) ед. при гиперлактатемии – содержание лактата, являющегося показателем кислородной задолженности тканей, достигло 2,7 (1,9; 4,0) ммоль/л. Сдвиг рН в сторону ацидоза развился на фоне гиперкапнии крови обследуемых лиц, парциальное давления углекислоты достигло 58,1 (47,7; 64,8) мм рт. ст. Уровни  $p_vO_2$  и  $s_vO_2$  составили соответственно 65,5 (58,1; 72,3) мм рт. ст. и 84,9 (65,8; 94,1)%, что свидетельствует о высоком венозном возврате кислорода и кислородном голодании поврежденных тканей. Аналогичные изменения выявлены у пациентов группы сравнения.

Известно, что ацидемия ведет к сдвигу КДО вправо и снижению СГК, что объясняет возрастание уровня р50 у пациентов в 1-е сутки исследования [3], но ишемизированная вследствие травмы костная ткань не в состоянии эффективно утилизировать кислород из-за метаболических нарушений при энергетическом дефиците, что замыкает «порочный круг» и усугубляет тканевую гипоксию. Сдвиг КДО вправо дестабилизирует прооксидантно-антиоксидантный баланс, что ведет к свободнорадикальному окислению липидов (СРО) и повреждению клеточных структур [2]. Кроме того, процессы реминерализации костной ткани протекают при физиологическом рН, тогда как смещение рН в кислую сторону способствует растворению минеральных компонентов и выведению их из организма, что существенно нарушает восстановление поврежденных участков кости [5]. После проведения курсовой метаболической терапии выявлено значимое снижение уровней  $p_vO_2$  и  $s_vO_2$  в сравнении с соответствующими данными в группе сравнения, что свидетельствует о снижении венозного возврата кислорода и восстановлении энергетического потенциала костной ткани. Также на фоне нормализации рН крови выявлено снижение р50, сдвиг КДО влево и повышение СГК, что является протективным фактором в условиях тканевой гипоксии и активизации СРО.

Таким образом, модификация СГК может служить одним из факторов защиты от повреждения тканей кислородными радикалами при их ишемии/реперфузии, оказывая влияние на скорость репаративных процессов, протекающих в костной ткани в посттравматическом периоде на фоне метаболической терапии у пациентов с высокоэнергетической травмой голени.

**Выводы.** У пациентов со сложными диафизарными переломами голени до лечения установлено изменение газотранспортных параметров крови на фоне метаболического ацидоза. Проведение комплексной консервативной терапии, включающей ГБО и цитофлавин, привело к коррекции ГТФК, отражающей модификацию СГК, что может служить протективным фактором при ишемии/реперфузии поврежденной костной ткани и стимулировать репаративный остеогенез при высокоэнергетической травме костей голени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова М.О. Газово-электролитный состав крови и информативность параметров его оценки // Справочник заведующего КДЛ. – 2017. – № 9. – С. 41–54.
2. Зинчук В.В. Участие сродства гемоглобина к кислороду в поддержании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма // Мед. новости. – 2002. – № 9. – С. 20–25.
3. Степанова Ю.И. Особенности кислородтранспортной функции крови при дисциркуляторной энцефалопатии // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2013. – № 2. – С. 88–91.
4. Токтаров Е.Н., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С. и др. Лечение диафизарных переломов костей голени. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. – 2018. – № 6. – С. 58–69.
5. Хисматуллина З.Н. Факторы, оказывающие влияние на метаболизм костной ткани и приводящие к заболеваниям костной системы // Вестник Казанского технологического университета. – 2015. – Т. 18, № 22. – С. 165–172.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТА ОЗОНА НА МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ ПРИ НИЗКОМ И ВЫСОКОМ ПАРЦИАЛЬНОМ ДАВЛЕНИИ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

Володина А. А., Билецкая Е. С.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Использование лекарственных препаратов в ряде случаев имеет негативные последствия, что определяет интерес к альтернативным немедикаментозным методам лечения, в частности к озонотерапии, нашедшей в последние годы широкое применение в клинической практике, в том числе и при коронавирусной инфекции [1].

Озон влияет на различные составляющие функциональной системы крови, тем самым реализуя свой эффект. Однако механизмы действия остаются нераскрытыми [2].

Газотрансммиттеры (NO и H<sub>2</sub>S) также оказывают влияние на кислородтранспортную кровь, участвуют в механизмах реализации эффекта O<sub>3</sub> на кровь. Как известно, CO<sub>2</sub> оказывает влияние на кислородсвязывающие свойства крови и на положение КДО [2]. Изменение парциальных давлений CO<sub>2</sub> влияет и на синтез NO и H<sub>2</sub>S [2]. В связи с этим особый интерес вызывает изучение эффектов O<sub>3</sub> при обработке крови гиперкапнической газовой смесью при добавлении доноров газотрансммиттеров *in vitro*.

**Цель.** Изучить характеристику эффектов озона на механизмы транспорта кислорода кровью при низком и высоком парциальном давлении углекислого газа.

**Методы исследования.** Проведены две серии экспериментов в условиях гипер/гипокапнии при добавлении  $O_3$ . Опытные пробы крови ( $n=10$ ), подготовленные для каждой соответствующей смеси, были разделены на 6 групп по 3 мл каждая. В первой серии эксперимента в группах 2, 4, 5, 6 осуществляли предварительную обработку крови газовой смесью с повышенным парциальным давлением углекислого газа (9,5%  $CO_2$ ; 3,5%  $O_2$ ; 87,0%  $N_2$ ), во второй – с пониженным (4,2%  $CO_2$ ; 5,3%  $O_2$ ; 90,5%  $N_2$ ). В каждой серии к группам 3-6 добавляли озонированный физиологический раствор (с концентрацией  $O_3$  6 мг/л) в объеме 1 мл и 0,1 мл растворов, содержащих газотрансмиттеры (в 5-ю – нитроглицерин, 6-ю – гидросульфид натрия) и физиологический раствор (в 1-ю, 2-ю, 3-ю, 4-ю), после чего пробы перемешивались.

Показатели кислородтранспортной функции (КТФ) крови определяли на газоанализаторе Stat Profile рНОх plus L в крови при температуре  $+37^\circ C$ . Оценивали следующие показатели: парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ), степень оксигенации ( $SO_2$ ). Спектрофотометрическим методом оценивали сродство гемоглобина к кислороду (СГК) по показателю  $p50_{реал}$ . Значение  $p50_{станд}$  и положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) рассчитывали по формулам Severinghaus.

Процессы свободнорадикального окисления оценивали по концентрации промежуточных и первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитарной массе: малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК). Активность каталазы определяли спектрофотометрически в эритроцитарной массе. На спектрофлуориметре регистрировали концентрацию  $\alpha$ -токоферола и ретинола. Статистический анализ осуществляли с применением программы «Statistica 10.0».

**Результаты и их обсуждение.** Инкубация крови с озоном приводит к увеличению следующих параметров КТФ:  $pO_2$ ,  $SO_2$ ,  $p50_{реал}$  и  $p50_{станд}$ . Проведение предварительной гипокапнии способствует усилению эффекта  $O_3$ , наблюдается рост следующих показателей:  $pO_2$  – на 31,9% ( $p<0,05$ ),  $SO_2$  – на 67,8% ( $p<0,05$ ) в сравнении с группой, в которой выполнялось только озонирование. Показатель СГК  $p50_{реал}$  при этом увеличивается на 22,9% ( $p<0,05$ ), отражая сдвиг КДО вправо. Также наблюдается рост  $p50_{станд}$ . Добавление нитроглицерина в этих условиях приводит к усилению эффекта озона и характеризуется ростом  $pO_2$  на 17,8% ( $p<0,05$ ),  $SO_2$  – на 9,8% ( $p<0,05$ ).  $p50_{реал}$  возрастает на 3,2% ( $p<0,05$ ), а  $p50_{станд}$  – на 3,3% ( $p<0,05$ ), также отмечается более выраженный сдвиг КДО вправо в сравнении с группой, которая подвергалась предварительной гипокапнии и обработке озоном. Гидросульфид натрия подобным эффектом не обладает. В группе гипокапния наблюдается снижение исследуемых показателей КТФ крови ( $pO_2$ ,  $SO_2$ ,  $p50_{реал}$  и  $p50_{станд}$ ) в сравнении с контролем.

Предварительная гиперкапния усиливает эффект  $O_3$ , что подтверждает рост следующих показателей:  $pO_2$  – на 40,3% ( $p < 0,05$ ),  $SO_2$  – на 50,1% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой, в которой выполнялось только озонирование. Параметр СГК  $p50_{реал}$  при этом увеличивается на 18,3% ( $p < 0,05$ ), отражая сдвиг КДО вправо. Показатель  $p50_{станд}$  также растет. Добавление нитроглицерина и гидросульфида натрия в этих условиях не влияет на эффект озона на КТФ крови.

Озонированный изотонический раствор хлорида натрия приводит к увеличению содержания ДК, МДА в эритроцитарной массе в сравнении с контролем. Инкубация крови с озонированным изотоническим раствором хлорида натрия в условиях предварительной гипокапнии не вызывает рост этих параметров в сравнении с группой, в которой выполнялось только озонирование. Добавление нитроглицерина и гидросульфида натрия не приводит к значимым различиям данных показателей по сравнению с группой, в которую вводили озон, предварительно обрабатывая гипокапнической газовой смесью. При гипокапнии наблюдается рост МДА в сравнении с контролем.

Озонированный изотонический раствор хлорида натрия при обработке гипокапнической газовой смесью не вызывает изменений данных параметров в сравнении с группой, в которую добавляли только озон. Нитроглицерин и гидросульфид натрия также не приводят к изменениям данных показателей по сравнению с группой, в которую вводили озон, подвергнув предварительной гипокапнии. При гипокапнии увеличивается каталаза в сравнении с контролем.

Непосредственно при гиперкапнии не выявлено изменения данных параметров ПОЛ в сравнении с контролем. Озонированный изотонический раствор хлорида натрия приводит к увеличению содержания ДК, МДА в эритроцитарной массе в сравнении с контролем. Инкубация крови с озонированным изотоническим раствором хлорида натрия в условиях предварительной гиперкапнии не вызывает рост этих параметров в сравнении с группой, в которой выполнялось только озонирование. Добавление нитроглицерина и гидросульфида натрия приводит к росту ДК по сравнению с группой, в которую вводили озон, предварительно обрабатывая гиперкапнической газовой смесью.

Инкубация крови с озонированным изотоническим раствором хлорида натрия способствует росту  $\alpha$ -токоферола, ретинола и активности каталазы в сравнении с контролем. Озон при обработке гиперкапнической газовой смесью, также, как и добавление нитроглицерина и гидросульфида натрия, не вызывают изменений данных параметров в сравнении с группой, в которую добавляли только озон. Обработка крови гиперкапнической газовой смесью не предотвращает эффект озона по увеличению активности процессов ПОЛ и напряжение системы антиоксидантной защиты.

**Выводы.** Гиперкапния усиливает эффект озона на показатели КТФ крови и проявляется в росте:  $pO_2$ ,  $SO_2$ ,  $p50_{\text{реал}}$  и  $p50_{\text{станд}}$ , сдвиге КДО вправо. Нитроглицерин и NaHS не вызывают значимых изменений данных параметров. Гиперкапния при добавлении озона и при введении используемых доноров газотрансмиттеров не приводит к значительным изменениям ПОЛ.

Предварительная обработка гипокапнической газовой смесью вызывает усиление эффектов озона на КТФ крови, что выражается в увеличении показателей  $pO_2$ ,  $SO_2$ ,  $p50_{\text{реал}}$ ,  $p50_{\text{станд}}$ , сдвиг КДО вправо. Гипокапния с озоном, как и добавление нитроглицерина либо NaHS существенно не влияют на состояние ПОЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hernández A. et al. Potential role of oxygen-ozone therapy in treatment of COVID-19 pneumonia // Am. J. Case Rep. – 2020. – Vol. 21. – P. 1–6.
2. Апсаров Ж.Э., Любинский В.Л. Влияние озона на динамику реологических показателей крови // Реаниматология и интенсивная терапия. Анестезиология. – 2000. – № 4. – С. 19–20.

## МЕХАНИЗМЫ ПОЗИТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ САУНЫ У СПОРТСМЕНОВ

Гезальян А. Г.<sup>1</sup>, Зинчук В. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Университет Традиционной Медицины  
Ереван, Армения

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

Применение тепловых воздействий в спортивной практике является обоснованным в качестве средства повышения уровня функционального состояния организма, уменьшения времени восстановления после физических и умственных нагрузок, а также быстрого снижения массы тела в видах спорта с распределением спортсменов по весовым категориям. В повседневной жизни суховоздушные термопроцедуры широко используются как метод повышения иммунологической резистентности организма, а также как лечебно-профилактическое и гигиеническое средство.

Установлено, что адаптация к пассивной гипертермии (сауна или баня), в отличие от отсутствия достоверных сдвигов работоспособности под влиянием интервальных тренировок в группе сравнения, сопровождается умеренным повышением аэробной работоспособности и кардиореспираторной выносливости у спортсменов-любителей в термонеutralных условиях, а 10-недельный курс пассивной гипертермии приводит

к повышению пиковых значений потребления кислорода, а также его потребления на уровне анаэробного порога, повышению прироста значений кислородного пульса, эффективности легочной вентиляции и бронхиальной проходимости [1].

Среди наиболее значимых эффектов тепловых воздействий следует отметить улучшение сердечной деятельности, гемодинамики и сосудистого тонуса, состояния дыхательной системы, кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, психоэмоционального статуса и др. Указанные эффекты определяют использование данного физического фактора в терапии и профилактике сердечно-сосудистых (ишемическая болезнь сердца, аритмии, стенокардия, артериальная гипертензия и др.), респираторных (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.), ревматических (ревматизм, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и др.) заболеваний, фибромиалгий, психоневрологических патологий.

Действие высокой внешней температуры оказывает разнообразные эффекты на состояние физиологических систем организма человека. В наших исследованиях были получены данные, что кратковременное существенное повышение температуры в эксперименте в условиях моделирования теплового удара приводят к ухудшению функционального состояния [2], а относительно небольшое изменение температуры тела обладает позитивным эффектом, что является отражением феномена гормезиса, то есть двухфазный адаптационный ответ живой системы на стрессовый фактор среды, при котором низкие дозы фактора оказывают стимулирующее воздействие, а высокие дозы фактора вызывают ингибирующий эффект. Это обуславливает широкое использование данного физического фактора в виде термопроцедур в разных сферах жизнедеятельности. Сауна обеспечивает кратковременное повышение температуры тела, опосредующее метаболические и функциональные изменения со стороны висцеральных органов и жизнеобеспечивающих структур организма.

Дозированное тепловое воздействие суховоздушной бани вызывает ряд положительных изменений на клеточном, тканевом, органном и системном уровнях, оказывающих существенный эффект на деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, центральной и вегетативной нервной систем, процессы системной гемодинамики и микроциркуляции, функцию сосудистого эндотелия, механизмы антиоксидантной защиты, проявление которых наиболее выражено при систематическом применении тепловой нагрузки. В этой связи курсовое применение сауны используется в качестве немедикаментозного средства при заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата, аутоиммунных и неврологических патологий. Однако при несоблюдении температурного режима данных воздействий метаболические

и функциональные изменения со стороны жизнеобеспечивающих структур могут выходить за пределы физиологического диапазона, оказывая значительную нагрузку на организм, прежде всего на сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную системы.

В наших исследованиях показано, что общая физическая работоспособность после проведения данного курса жаровоздушных сеансов увеличивалась на 8,4 и 16,4 % у лиц с минимальным и высоким уровнем физической активности (то есть спортсменов) соответственно [3]. Можно предположить, что в повышении функционального потенциала при использовании термовоздействий принимают участие механизмы, обеспечивающие протекание ряда кислородзависимых процессов в организме, в частности транспорт кислорода кровью и прооксидантно-антиоксидантное равновесие.

При изменении температуры тела как при перегревании, лихорадке, так и при гипотермии развиваются специфические изменения кислородсвязывающих свойств крови, направленные на ослабление влияния температурного фактора на жизнедеятельность организма [2]. При гипертермии организма положение кривой диссоциации оксигемоглобина определяется в значительной степени влиянием температуры, а также содержанием 2,3-дифосфоглицерата, рН и, в меньшей степени, напряжением  $\text{CO}_2$ . При тепловом воздействии в условиях высокой температуры среды происходит модификация сродства гемоглобина к кислороду, направленная на компенсацию кислородной недостаточности, при этом изменение кислородтранспортной функции крови вносит вклад в формирование адаптации к действию данного физического фактора. Для обеспечения полноценной адаптации необходимо возникновение функциональной организации, при которой возникают структурные изменения, увеличивающие ее физиологическую мощность и устойчивость к действию таких стресс-иницирующих факторов, как тепловое воздействие.

Адаптацию следует рассматривать как развивающийся в ходе индивидуальной жизни процесс, в результате которого организм приобретает отсутствовавшую ранее устойчивость к определенному фактору внешней среды. В нашем исследовании проведение курса тепловых воздействий вызывает постепенное приспособление к действию высокой внешней температуры, то есть развивается процесс тепловой адаптации [3]. Очевидно, в условиях периодического действия теплового фактора улучшение функционального состояния организма в значительной степени обеспечивается изменениями со стороны кислородзависимых процессов.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что действие внешней высокой температуры обуславливает сходные изменения параметров кислородтранспортной функции крови у лиц с минимальным и высоким уровнем физической активности, направленные

на увеличение потока  $O_2$  в ткани в условиях некоторой гипоксии, имеющей место при тепловом воздействии, а степень указанных изменений зависит от привычной физической активности [3].

Несомненно, в процессе адаптации к тепловой нагрузке важная роль отводится кислородсвязывающим свойствам крови и системе газотрансмиттеров, которые являются частью стресс-реализующих механизмов, обеспечивающих развитие общего адаптационного синдрома. Рост функциональных резервов в обеих группах после проведения курса тепловых воздействий отражает защитно-приспособительное действие данного вида стресса. Используемый вариант теплового воздействия, выступая в роли стрессора, приводит к развитию эустресса с последующим повышением приспособительных ресурсов организма и в целом процессов адаптации.

Таким образом, эффект курса тепловых воздействий, обуславливающий повышение функциональных резервов организма, во многом обеспечивается влиянием теплового фактора на кислородзависимые процессы, в частности механизмы транспорта кислорода кровью и свободнорадикальное окисление липидов, состояние которых в значительной степени регулируется за счет активности системы газотрансмиттеров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глазачев О.С., Кофлер В., Дудник Е.Н. и др. Влияние адаптации к пассивной гипертермии на аэробную работоспособность и кардиореспираторную выносливость у спортсменов-любителей // Физиология человека. – 2020. – Т. 46, № 1. – С. 78–86.
2. Зинчук В.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в формировании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма при гипертермических состояниях различного генеза. – Гродно, ГГМУ, 2005. – 168 с.
3. Зинчук В.В., Жадько Д.Д. Сауна: физиологические механизмы оздоровительного действия на организм / под ред. Зинчука В.В. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – 184 с.

## **ПРОБЛЕМА ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

**Глуткин А. В.**

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

Ожоговый травматизм – одна из важных медико-социальных и экономических проблем во всем мире. Поэтому выбор оптимального подхода к лечению обожженных сохраняет свою актуальность и на сегодняшний

день, а методы, средства и тактика лечения пациентов с ожогами постоянно совершенствуются. Ежегодно в Республике Беларусь за стационарной медицинской помощью обращаются около 35 тысяч человек, в России – 420-450 тысяч пострадавших от ожогов. Несмотря на квалифицированную и своевременную хирургическую помощь при ожоговой травме, наблюдается существенное различие в течение раневого процесса у разных пациентов, данное обстоятельство обуславливает поиск патогенетических механизмов, влияющих на течение раневого процесса при ожоговой травме [2].

Обширные ожоги инициирует развитие шока, развивающегося сразу после получения распространенных по площади и глубоких термических повреждений кожи, а его продолжительность зависит от площади и глубины поражения, а также своевременности и адекватности проводимого лечения. Значительная часть клиницистов в качестве ведущего звена патогенеза системной органной недостаточности при ожоговых поражениях выделяют несостоятельность системы транспорта кислорода, связанную прежде всего с гиповолемией, нарушения микроциркуляции и сопутствующей её системной гипоперфузией. Показана чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов при тяжелых ожоговых поражениях. Современная тактика лечения при ожогах разработана во многом благодаря изучению патогенеза тяжелых ожоговых повреждений и её осложнений. Однако проблемой остается отсутствие прогностических критериев оценки тяжести состояния и выбор индивидуального подхода к терапии. Достоверно известно, что ожоговая травма имеет факторы риска, патофизиологические механизмы и клинические признаки, действуя синергетически, как негативные триггеры. Однако консервативная тактика и прогностические критерии у пациентов с термической травмой у детей до сих пор до конца не разработаны.

Белок Клото может стать потенциальным маркером сосудистых катастроф. Данный белок усиливает антиоксидантный ответ за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы и снижения образования активных форм кислорода, что позволяет рассматривать белок Клото как новый защитный фактор. Для определения роли белка Клото в патогенезе ожоговой травмы у детей в периоды грудного возраста и раннего детства, и выяснения его связей с кислородзависимыми и молекулярно-генетическими показателями, имеется необходимость проведения дополнительных исследований.

Проблема термической травмы до настоящего времени продолжает оставаться актуальной в силу высокой летальности, высокой стоимости лечения и реабилитации этой категории пациентов. Адекватная адаптация организма к ожогам является важным фактором, позволяющим рационально использовать ресурсы организма для элиминации патогенов

и восстановления кожных покровов. Заживление ран – это сложный и динамичный физиологический процесс восстановления целостности тканей, традиционно объясняемый в терминах трех классических фаз: воспаления, пролиферации и созревания. Термическая травма является одной из ведущих патологий, которая проявляется стрессом организма вследствие обширных повреждений кожи, так и наличием различных системных нарушений. Все эти процессы ведут к длительному заживлению ран, а в последующем и развитию патологических рубцовых изменений кожи [1].

Тяжесть ожоговой травмы отражает степень сосудистых повреждений. Известно, что в патогенетических построениях ангиопатии при термических ожогах участвуют дисфункция эндотелиоцитов сосудов, эндотелиальных гликопротеинов клеточной адгезии и ингибитора активации профибринолизина в эндотелии, при этом ожоговая травма вызывает апоптоз эндотелиоцитов. Нарушения эндотелиальной функции сосудов являются важным звеном патогенеза ожоговой травмы, которые в итоге резко нарушают процессы микроциркуляции.

Циркулирующая фракция  $\alpha$ -Клото способствует нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации, предотвращению апоптоза и улучшению регенерации эндотелия. Он поддерживает целостность слоя эндотелиальных клеток и снижает проницаемость сосудов путем связывания с  $Ca^{2+}$  каналами TRPC1 (transient receptor potential channels) и рецепторами фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR-2) [3]. Можно предположить, что в основе защитного действия  $\alpha$ -клото на эндотелий лежат его антиоксидантные и противовоспалительные свойства.

Келоиды и гипертрофические рубцы представляют собой фибропролиферативные заболевания кожи, которые возникают в результате неправильного заживления поврежденной или раздраженной кожи. Ткань келоидных и гипертрофических рубцов обеднена кислородом, и в ней преобладают явления гипоксии. Гиповаскулярное строение рубцовой ткани уменьшает трофическое обеспечение ткани, что усугубляет состояние гипоксии. Как известно, факторы роста играют роль в сокращении рубца. В настоящее время установлено нарушение взаимодействия фибробластов рубца с факторами роста TGF-бета-1 (трансформирующий фактор роста), DGF (тромбоцитарный фактор) и EGF (эпидермальный фактор роста). Тяжесть рубцовых изменений также определяется взаимодействием между местными факторами и генетическими, и системными факторами, одним из которых является гормон Клото. Указанное определяет необходимость изучения данного гормона, оценка связей с кислородзависимыми и молекулярно-генетическими механизмами при термической травме, что будет способствовать поиску маркеров прогнозирования течения ожоговой травмы.

Таким образом, можно предположить, что гормон Клото влияет на кислородсвязующие свойства крови, и ассоциируются с состоянием системы газотрансмиттеров (монооксид азота и сероводород) и прооксидантно-антиоксидантного баланса, что может являться прогностическим критерием течения ожоговой травмы и определять дифференцированный подход этой патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глуткин А.В., Ковальчук В.И. Термический ожог кожи у детей раннего возраста (опыт эксперимента и клиники). – Монография. – Гродно, 2016. – С. 180.
2. Глуткин А.В. Клиническая оценка состояния зажившей ожоговой раны после использования эмолента у детей // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2023. – Т.22, № 2. – С.118–124.
3. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Нестерова А.А., Глинка Е.Ю. Белок Клото и сердечно-сосудистая система // Биохимия. – 2021. – Т. 86, Вып. 2. – С. 158-174.

## ОСОБЕННОСТИ АЛЛОСТАЗА И ЦИРКАДНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА

Глуткин С. В., Зинчук В. В.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Изучение аллостатического регулирования организма через генетически опосредованные механизмы защиты остается актуальным, особенно в понимании механизмов устойчивости уровней и подуровней организации организма [1]. Научные исследования, осуществляемые для установления причин устойчивости организма на действие различных факторов среды, включают анализ физиологических механизмов, функционирования систем организма, компенсаторной нейронной адаптации. Многогранность реакций (поведенческих, физиологических) организма на стресс определяется, анализируется и синтезируется мозгом [2]. Изменения в структуре и функциях мозга в результате жизненного опыта определяют, как конкретный организм реагирует на новые события. Одна из ключевых систем мозга и в целом организма, которые регулируют разнообразные физиологические и поведенческие переменные, – циркадная система. Большую роль в функционировании циркадной системы отводят работе генов. Ключевыми циркадианными генами являются Clock, Bmal1, Period (Per1, Per2, Per3) и Cryptochrome (Cry1, Cry2). Циркадианные гены организованы в транскрипционно-трансляционную

петлю, в которой регуляция осуществляется по принципу обратной связи и поддерживается примерно 24-часовой цикл в клетках мозга и тела [3].

Известно, что нарушение согласованности биоритмов по фазе или периоду является мощным стрессирующим фактором для организма [4]. Связь между социально-демографическими факторами и субъективным самочувствием существует только при наличии поведенческих медиаторов (воспринимаемого стресса, дневной сонливости, симптомов депрессии, качества сна, положительных и отрицательных аффектов). Практически все патологические процессы в организме проявляются нарушением временной организации физиологических функций, и в то же время рассогласование биоритмов может быть фоном развития выраженных изменений деятельности организма [5]. Показано, что нарушение ритма циркадных часов оказывает глубокое влияние на настроение, память и мышление [6].

**Цель.** Изучить проявления аллостатического ответа (когнитивные процессы) у лиц с разными полиморфными вариантами генов CLOCK (rs1801260), PER2 (rs934945) и CRY1 (rs12820777) в условиях функционального напряжения.

**Методы исследования.** В качестве факторов, способствующих функциональному напряжению организма, использовали умственную нагрузку и разную продолжительность светлой и темной частей суток – период весеннего равноденствия (ПВР), зимнего (ПЗС) и летнего солнцестояния (ПЛС). Анализ параметров функционального состояния проводили с помощью компьютерного комплекса для психофизиологического тестирования «НС-Психотест» фирмы «Нейрософт». Изучение полиморфных вариантов генов CLOCK, PER2, CRY1 осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени.

**Результаты и их обсуждение.** Снижение значения показателя возбуждения наблюдается у лиц генотипа TC по маркеру T311 гена CLOCK до нагрузки в условиях самой продолжительной светлой части суток, а также уменьшение показателей торможения и возбуждения в ПЛС по отношению к ПВР. У гетерозиготного типа до и после нагрузки среднее значение времени реакции имеет более высокий уровень в условиях одинаковой продолжительности светлой и темной частей суток в сравнении с ПЗС и ПЛС. Такая же динамика характерна по данному показателю и для генотипа TT до нагрузки, но наименьшее значение реакции у этих обследованных наблюдается после нагрузки в условиях самой продолжительной темной части суток по отношению к ПВР и ПЛС. Нагрузка снижает время реакции у гомозиготного дикого типа в условиях наименьшей продолжительности светлой части суток. Для гетерозиготного типа по маркеру T311 гена CLOCK характерна наибольшая величина индекса утомляемости в ПЗС до нагрузки, чем в ПВР, и после нагрузки в сравнении с периодом одинаковой продолжительности светлой и темной частей

суток. В то же время у данных лиц умственная нагрузка уменьшает данный параметр. Коэффициент асимметрии внимания у лиц генотипа ТС выше в ПЗС чем в ПВР. В условиях самой короткой светлой части суток нагрузочная проба снижает данный показатель у генотипов ТС и ТТ по маркеру T311 гена CLOCK.

У лиц гомозиготного дикого типа G/A гена PER2 наименьшее значение возбуждения наблюдается в период самой короткой темной части суток до и после. Межгрупповое сравнение выявило различия у носителей генотипов GG и GA по показателям торможение в ПЛС и возбуждение в ПЗС после нагрузки. Время реакции на движущий объект до нагрузки имеет более высокое значение у лиц с генотипом GG в ПВР. После нагрузки у данных обследованных сохраняется наибольший уровень времени реакции в период одинаковой продолжительности светлой и темной части суток в сравнении с ПЛС, а наименьший – в ПЗС. Для лиц с генотипом GA характерно меньшее среднее значение времени реакции в период самой короткой светлой части суток до и после нагрузки относительно ПВР. Повышение активности мозговой деятельности в ПЗС снижает значение времени реакции и показатель стрессоустойчивости у носителей гомозиготного дикого типа гена PER2. Межгрупповое сравнение после нагрузки выявило отличия по индексу утомляемости между генотипами GG и GA в период наибольшей продолжительности светлой части суток. Повышение умственной деятельности у лиц с генотипом GG приводит к снижению индекса утомляемости в ПВР и ПЗС. Для носителей генотипа GA гена PER2 интеллектуальная нагрузка способствует снижению коэффициента асимметрии внимания в условиях наименьшей продолжительности светлой части суток.

В ПЛС для генотипа ТС по маркеру C/T гена CRY1 характерен наименьший уровень параметра возбуждения по отношению к ПЗС. В условиях наибольшей продолжительности светлой части суток гомозиготного дикого типа по маркеру C/T гена CRY1 наблюдается более низкое значение показателя возбуждения в сравнении с ПВР и ПЗС как до повышения активности мыслительной деятельности организма, так и после. Установлено различие в уровне стрессоустойчивости после нагрузки между CC и CT генотипами. У носителей гомозиготного дикого типа значение времени реакции выше в условиях одинаковой продолжительности светлой и темной частей суток до и после умственной нагрузки в сравнении с ПЗС и ПЛС. У носителей CC генотипа происходит снижение среднего значения времени реакции после нагрузки. До интеллектуальной нагрузки у лиц гомозиготного дикого типа по маркеру C/T гена CRY1 в условиях самой короткой светлой части суток характерны более высокие значения индекса утомляемости и коэффициента асимметрии внимания по отношению к ПВР и ПЛС.

**Выводы.** Установлено, что в период самой короткой продолжительности светлой части суток после активации мыслительной деятельности мозга у генотипов ТТ по маркеру Т311 гена CLOCK наблюдается повышение утомляемости, снижение уровня активного внимания и умственной работоспособности, у гомозиготного типа GG по маркеру G/A гена PER2 – снижение скорости и точности выполнения задания и повышения утомляемости, у генотипа CC по маркеру C/T гена CRY1 – понижение внимания и увеличение утомляемости. Изучение молекулярно-генетических и физиологических механизмов влияния полиморфных маркеров циркадных генов способствует пониманию аллостатического реагирования организма и разработке новых подходов в профилактической медицине.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова О.С. Аллостатическая и гомеостатическая регуляция как показатель изменения функционального состояния взрослых людей при стрессорной нагрузке // Вестник психофизиологии. – 2022. – № 2. – С. 50–58.
2. McEwen B.S., Karatsoreos I.N. What Is Stress? In: Choukèr A. (eds) Stress Challenges and Immunity in Space // Springer, Cham. – 2020. – P. 19–42.
3. Шишко Е.Д., Гамалея Н.Ф., Минченко А.Г. Суточный ритм, циркадианные гены и злокачественные новообразования. Обзор // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 1–5.
4. Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Замошина Т.А. и др. Сезонные особенности содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс после физического переутомления в условиях светового десинхроноза // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 1. – С. 50–55.
5. Vallim J.R.D.S., Lima G.S., Tsuji H.M.S. et al. Mediation analysis of circadian preferences and other behavioral and sociodemographic factors associated with subjective well-being in undergraduate students // Chronobiol. Int. – 2023. – Vol. 40, № 4. – P. 376–388.
6. Price K.H., Dziema H., Aten S. et al. Modulation of learning and memory by the targeted deletion of the circadian clock gene Bmal1 in forebrain circuits // Behav. Brain Res. – 2016. – № 308. – P. 222–235.

## ГОРМОН КЛОТО И СИСТЕМА ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Глуткина Н. В.<sup>1</sup>, Гуляй И. Э.<sup>1</sup>, Прокопович Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

**Введение.** В 1997 году японским ученым М. Киро-о et al. открыт ген, который замедляет процесс старения. Он был назван Клото в честь богини из греческой мифологии, прядущей нить жизни. Этот протеин состоит

из 1014 аминокислот и имеет массу около 130 кДа, сигнальную последовательность на N-конце и трансмембранный домен с коротким цитоплазматическим доменом на C-конце. Внеклеточный домен Клото состоит из двух внутренних повторов (KL1 and KL2) гомологичных последовательностей  $\beta$ -глюкозидазы. Данный протеин экспрессируется в разных тканях (особенно его много в почках). У человека ген Клото расположен на хромосоме 13q12, которая образует две мРНК, кодирующие соответственно две формы белка  $\alpha$ -Клото. Одна из них кодирует его трансмембранную форму, а вторая – укороченную растворимую форму. Обе  $\alpha$ -формы идентифицированы в центральной нервной системе, а уровень экспрессии секреторируемой формы во всех изученных тканях человека выше, чем мембранной формы, и количество обеих форм в мозге снижается при старении [1]. Кроме белка  $\alpha$ -Клото обнаружены гомологичные ему белки –  $\beta$ -форма и белок, родственник Клото.  $\beta$ -Клото локализован в клеточной мембране преимущественно клеток печени и белой жировой ткани, его аминокислотная последовательность на 41% идентична последовательности  $\alpha$ -формы.  $\beta$ -Клото образует комплекс с рецепторами FGFR1c и FGFR4 и посредством их реализует действие FGF21 и FGF15/19 по активации клеточного сигналинга, выполняет главным образом функции регуляции метаболизма, синтеза жирных кислот и их утилизации, процессов независимо от  $\alpha$ -Клото [1]. Посттрансляционная модификация белка Клото является механизмом регуляции его активности, которая обеспечивает реализацию различных сигнальных путей [3], возможно и реализуемых через газотрансмиттеры. Растворимая форма белка Клото играет важную роль в различных процессах организма, включая транспорт ионов, трансдукции сигнала, участвует в регуляции метаболизма кальция, паратиреоидного гормона и др. [2].

**Цель.** Изучение гормона Клото и системы газотрансмиттеров у пациентов с коронавирусной инфекцией (вирус-ассоциированной пневмонией).

**Методы исследования.** Исследовались пациенты с коронавирусной инфекцией COVID-19 (n=46) с вирус-ассоциированной пневмонией, диагноз был установлен на основании верификации вируса при качественном определении РНК SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом. Степень тяжести вирусной пневмонии определяли по регионарной классификации диагностики и лечению COVID-19. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, давали письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и одобрено этическим комитетом УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Продукция монооксида азота (NO) измеряли по содержанию нитрат/нитритов ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ) в плазме крови с помощью реактива Грисса

на спектрофотометре Solar PV1251C при длине волны 540 нм. Содержание сероводорода (H<sub>2</sub>S) определяли спектрофотометрическим методом, основанном на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N, N-диметил-парафенилендиамина солянокислого в присутствии хлорного железа при длине волны 670 нм. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание различных типов белка Клото с помощью наборов ELISE Kit.

Использовались методы непараметрической статистики с применением программы «Statistica 10.0». Результаты представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Уровень статистической значимости принимали за  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Концентрация нитрат/нитритов была существенно выше у пациентов в начале заболевания, чем у здоровых лиц. Проведенная терапия привела к снижению данного параметра. Уровень сероводорода у пациентов в начале заболевания был ниже в сравнении со здоровыми лицами, а после проведенной терапии возрастал.

При создании средств коррекции, изменяющих содержание NO, необходимо учитывать, что данный фактор участвует как в нормальной регуляции, так и во многих патологических процессах, в связи с чем оптимальным будет ограничение гиперпродукции или компенсации недостатка NO в организме, не затрагивая его существенные регуляторные и защитные функции. По нашим данным, у пациентов с коронавирусной инфекцией (n=15) на 4-5-е сутки от начала заболевания наблюдается увеличение продукции NO и снижение H<sub>2</sub>S, а после проведенной терапии сдвиг этих газотрансмиттеров уменьшался.

У данных пациентов наблюдается снижение исследуемых форм гормона Клото в сравнении со здоровыми. Выявлено увеличение концентрации гормона Клото в процессе проведенной терапии – на 59,9% ( $p < 0,05$ ). Также наблюдалось увеличение альфа- и бета-фракции – на 24,9% ( $p < 0,05$ ) и 68,8 % ( $p < 0,05$ ) пг/мл соответственно. Рецептор FGFR является основной молекулярной мишенью для  $\alpha$ -Клото, посредством которой он оказывает свое физиологическое действие [6]. В кардиомиоцитах этот гормон подавляет стресс эндоплазматического ретикулума, вызванный изопротеренолом, и предотвращает апоптоз, ингибируя p38, MAP, ERK1/2 и JNK, а также ингибирует экспрессию Nox2 и NADPH оксидазы, накопление активных форм кислорода и окислительный стресс [3]. Гормон Клото может оказывать влияние на систему газотрансмиттеров. Его введение приводит к уменьшению повреждений, образования активных форм кислорода, снижению экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы и ограничению продукции нитратов/нитритов в клетках при ишемии-реперфузии [5].

$\alpha$ -Клото подавляет сигнальный путь инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1, что приводит к активации факторов транскрипции forkhead (FoxO) и повышению уровня экспрессии генов белков антиоксидантной защиты – митохондриальной Mn-зависимой супероксиддисмутазы и каталазы, а также пероксиредоксинов, отражая участие этого белка в антиоксидантной защите клеток и поддержанием нормального протекания окислительно-восстановительных процессов [4].

Уменьшение данного гормона может влиять на функциональное состояние организма при коронавирусной инфекции. Полученные данные позволяют предполагать значимую роль белка Клото в регуляции системы газотрансмиттеров, которые могут влиять на кислородзависимые процессы крови.

**Выводы.** Таким образом, у пациентов коронавирусной инфекцией COVID-19 наблюдается повышение концентрации белка Клото и его фракций, что приводит к повышению концентрации газотрансмиттеров монооксида азота и снижению уровня сероводорода. Данные изменения уменьшаются после проведенной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокша И.С., Прохорова Т.А., Савушкина О.К. и др. Белок Клото: роль при старении организма и патологии центральной нервной системы // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 9. – С. 1278–1295.
2. Мельник А.А. Белок Klotho и фактор роста фибробластов FGF23 как маркеры хронической болезни почек // Почки. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 9–15.
3. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н. и др. Белок Клото – универсальный регулятор физиологических процессов в организме // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 2. – С. 88–104.
4. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К. и др. Белок  $\alpha$ -Клото при нейродегенеративных и психических заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 1. – С. 80–88.
5. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A. et al. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases // Biomed. Res Int. – 2018. – P. 1–17.
6. Pańczyszyn-Trzewik P., Czechowska E., Stachowicz K. et al. The Importance of  $\alpha$ -Klotho in Depression and Cognitive Impairment and Its Connection to Glutamate Neurotransmission-An Up-to-Date Review // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 20. – P. 1–22.

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МЕТИОНИНСИНТАЗЫ-РЕДУКТАЗЫ, МЕТИОНИНСИНТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Давыдчик Э. В.<sup>1</sup>, Мартинкевич О. Н.<sup>2</sup>, Казак И. С.<sup>2</sup>,  
Волосюк Н. Н.<sup>3</sup>, Гоменюк В. В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

<sup>3</sup>Барановичский родильный дом, Барановичи, Беларусь

<sup>4</sup>Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

**Введение.** Благодаря развитию методов изучения генотипа стало возможным изучение генов-кандидатов и их аллельных вариантов как факторов риска возникновения или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. [3]. Особая роль в генетике мультифакториальных заболеваний принадлежит фолатному обмену, который представляет собой цикл ферментативных взаимопревращений производных фолиевой кислоты [1]. Основные ферменты, продукты которых контролируют превращение фолиевой кислоты в метаболически активные формы и регулируют обмен гомоцистеина, – метилентетрагидрофолатредуктаза, метионинсинтаза-редуктаза (MTRR), метионинсинтаза (MTR) [2, 6].

Фермент MTRR участвует в восстановлении активности MTR – фермента, непосредственно осуществляющего метилирование гомоцистеина. Полиморфизмом гена MTRR является A66G – точковая замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 66, приводящая к замене аминокислотного остатка изолейцин на метионин (Ile22Met) [5].

MTR катализирует восстановление гомоцистеина до метионина. Ферментативная активность MTR определяется разновидностью полиморфного локуса, кодирующего MTR, для которого описаны 2422 полиморфизма. Ген MTR локализован на длинном плече 1 хромосомы (1q43) и состоит из 34 экзонов. Одним из клинически значимых является полиморфизм 2756A>G, который представляет собой замену аденина (A) на гуанин (G) в 2756 позиции нуклеотидной цепи и аспарагиновой кислоты на глицин в первичной структуре белковой молекулы [4].

**Цель.** Изучить распространенность полиморфизмов A66G гена MTRR, A2756G гена MTR у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Методы исследования.** В исследование были включены 77 пациентов, сформировано 2 группы. Группа 1 (n=42) – пациенты с перенесенным ИМ, ожирением, СД 2 типа. Группа 2 (n=35) – пациенты с перенесенным ИМ, ожирением, без СД 2 типа. Средний возраст исследуемых пациентов составил 59 лет. Набор пациентов был осуществлен на базе кардиологи-

ческого отделения учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр», эндокринологического отделения учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника». В исследование не включались пациенты с наличием СД 1 типа, декомпенсации СД 2 типа, печеночной и почечной недостаточности, заболеваний щитовидной железы с нарушением функции, а также наличие тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации патологического процесса.

Определение полиморфизмов А66G гена MTRR, А2756G гена MTR осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов «Литех», Россия. Выделение геномной ДНК проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», Россия). Амплификацию ДНК проводили на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия). Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По результатам молекулярно-генетического исследования пациентов 1 группы по полиморфизму А66G гена MTRR получены следующие результаты: генотип AA выявлен в 35,7% пациентов, генотип GG – в 23,8%, гетерозигота AG составила 40,5%. Частота встречаемости аллеля А составила 56%, аллеля G – 44%. По результатам генотипирования пациентов 1 группы по полиморфизму А2756G гена MTR гомозиготный генотип AA выявлен у 28,6% пациентов, GG-генотип составил 38,1%, гетерозигота AG – 33,3%. Частота встречаемости аллеля А составила 47,6%, аллеля С – 52,4%.

Гомозиготный генотип AA полиморфизма А66G гена MTRR в группе 2 составил 40%, гетерозигота AG выявлена в 34,3%. Гомозиготный генотип GG обнаружен в 25,7% пациентов. Аллель А встречалась в 57,1%, аллель G составила 42,9%. У пациентов 2 группы гомозиготный генотип AA полиморфизма А2756G гена MTR выявлен в 42,9% пациентов, гетерозигота AG – в 40%, генотип GG составил 17,1%. Частотное распределение аллелей составило: А-аллель – 62,9%, аллель G – 37,1%.

**Выводы.** Изучено распределение генотипов и аллелей полиморфизмов А66G гена MTRR, А2756G гена MTR у исследуемых пациентов. Не получено достоверных различий по генотипам и аллелям полиморфизма А66G гена MTRR между пациентами групп 1 и 2. При выполнении сравнительного анализа частота встречаемости гомозиготного генотипа AA полиморфизма А2756G гена MTR у пациентов группы 1 была достоверно меньше, а генотипа GG достоверно выше по сравнению с пациентами группы 2 ( $p=0,03$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов // Мед. генетика. – 2015. – Т. 14, № 11. – С. 3–8.
2. Бурденный А.М. и др. Молекулярно-генетические нарушения генов фолатного и гомоцистеинового обмена в патогенезе ряда многофакторных заболеваний // Генетика. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 526–540.
3. Мартынович Т.В. и др. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 30–34.
4. Иевлева К.Д. и др. Распространенность полиморфизма 2756A>G гена метионинсинтазы в популяциях Восточной Сибири // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук. – 2014. – № 6. – С. 108–110.
5. Шуматова Т.А. и др. Роль метилирования ДНК и состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов в организме человека // Тихоокеан. мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 39–43
6. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of folate metabolism in complications of pregnant women // Ginekologia Polska. – 2013. – Vol. 84, № 5. – P. 377–384.

## ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ НАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ ПОСЛЕ ИНФАРКТА ГОЛОВОНОГО МОЗГА

Долгат С. А., Пирогова Л. А., Соколов Д. В.,  
Филина Н. А., Бардина Л. П., Луканская И. Э.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Инфаркта мозга остается чрезвычайной медицинской и социальной проблемой в связи со значительной частотой его развития, стойкой тенденцией к «омоложению» контингента пациентов, высоким процентом инвалидизации и смертности [1].

Данные о летальности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК (i60-i64)) в Гродненской области в период 2019-2023 гг. представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Летальность от ОНМК за 2019-2023 гг.

2019	2020	2021	2022	2023
14,2	21,2	23,5	15,0	13,6

Увеличение летальных исходов в 2020 и в 2021 годах произошло вследствие пандемии Covid-19.

Сведения о первичной инвалидности лиц старше 18 лет от ОНМК (i60-i64) за 2019-2023 гг. по Гродненской области представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Первичная инвалидность от ОНМК за 2019-2023 гг.

Год	Абсолютное число, вышедших на инвалидность	Показатель инвалидности (на 10 тыс.)	Тяжесть первичной инвалидности
2019	813	9,81	71,2%
2020	548	6,63	71,7%
2021	531	6,55	68,2%
2022	520	6,48	53,5%
2023	542	6,82	73,1%

Данные о первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста от ОНМК (i60-i64) за 2019-2023 гг. в Гродненской области представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Первичная инвалидность лиц трудоспособного возраста от ОНМК за 2019-2023 гг.

Год	Абсолютное число, вышедших на инвалидность	Показатель инвалидности (на 10 тыс.)	Тяжесть первичной инвалидности
2019	324	5,59	46,3%
2020	228	3,86	44,3%
2021	259	4,50	48,6%
2022	242	4,21	50%
2023	244	4,25	51,6%

Увеличение первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста с 2022 по 2023 год связано с пандемией Covid-19.

**Цель.** Выявить механизмы адаптации у пациентов после перенесенного инфаркта головного мозга.

**Методы исследования.** Обследование пациентов проводилось методом пульсоксиметрии. Основу метода пульсоксиметрии составляет измерение поглощения света определенной длины волны гемоглобином крови [2]. Пульсоксиметрия основана на том, что оксигемоглобин (ОГ) и дезоксигемоглобин (ДОГ) отличаются по способности поглощать лучи инфракрасного спектра. ОГ сильнее поглощает инфракрасные лучи,

а ДОГ – красный свет [3]. Измерение уровня насыщения кислородом крови на здоровой и паретичной конечности с использованием пульсоксиметра «Beurer PO 40».

**Результаты и их обсуждение.** В экспериментальную группу вошли пациенты, перенесшие инфаркт головного мозга:

первая подгруппа – пациенты, перенесших инфаркт головного мозга в первый раз ( $n=32$ );

– вторая подгруппа – пациенты, перенесшие инфаркт головного мозга повторно ( $n=32$ ).

Проведено измерение насыщения крови кислородом у пациентов после повторного инсульта и у пациентов после первого перенесенного инфаркта головного мозга.

В группе пациентов, которые перенесли инфаркт головного мозга в первый раз, были выявлены достоверные различия между паретичной конечностью и здоровой. Также необходимо указать, что в этой группе насыщение кислородом крови было снижено на обеих конечностях. Разница между паретичной конечностью и здоровой составила от 3 до 4%. Во время лечения и реабилитации показатели увеличились параллельно с показателями двигательной активности.

У пациентов с тяжелой формой выявлены более низкие показатели, чем у пациентов с легкой и средней степенью тяжести. Также их восстановление насыщения кислородом крови проходит дольше.

В группе пациентов, перенесших инфаркт головного мозга повторно, не наблюдалось снижения насыщения крови кислородом как на паретичной, так и на здоровой конечностях. Максимум снижения оксигенации был на 1%.

Необходимо привести уточнение, что исследование не проводилось в палатах интенсивной терапии.

**Выводы.** У пациентов с повторным инсультом присутствует более приспособленный механизм адаптации организма к восполнению кислорода в крови паретичной конечности.

У пациентов, в первый раз перенесших инсульт легкой и средней степени тяжести, быстрее происходит адаптация к восполнению крови кислородом в сравнении с пациентами с тяжелой степенью тяжести.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кальменова И.М., Ибрагимов М.М., Аяганова Л.Б. Инфаркт мозга и его лечение // Вестник АГИУВ, спецвыпуск. – 2013. – С. 37–39.
2. Бабич М.В., Чистяков А.В., Сирица В.А. Встраиваемые информационно-измерительные системы для медицинских приборов: учебно-методическое пособие // М-во науки и высшего образования РФ. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2022. – 80 с.
3. Каков С.В., Мулер В.П. Пульсоксиметрия // Вестник новых медицинских технологий. – Тула. – 2006 – Т. XIII, № 1. – С. 171.

# ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММ ДО И ПОСЛЕ СЕАНСА ГЕМОДИАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Дорохин К. М.<sup>1</sup>, Добренко Л. Ч.<sup>2</sup>, Орехов С. Д.<sup>1</sup>, Кецко П. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

**Введение.** У пациентов в терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы обуславливают не менее трети всех госпитализаций и около 43–50% всех случаев смерти [2]. Сердечно-сосудистая патология – одна из наиболее частых причин смерти пациентов, находящихся на гемодиализе [5]. Повышение частоты сердечных сокращений, удлинение интервала QT, увеличение левого желудочка и ЭКГ-признаки гипертрофии независимо связаны с повышенным риском внезапной смерти пациентов с ХБП [5]. Показатели ЭКГ (интервалы PR, QRS, QT и частота пульса) являются независимыми факторами риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и повышают вероятность прогноза смерти среди пациентов с ХБП [3]. Возникновение гипотензии во время диализа увеличивает вероятность наступления смерти у пациентов, находящихся на диализе, и связана с увеличением частоты пароксизмов фибрилляции предсердий после диализа [4]. Электрокардиография является обязательным методом мониторинга у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Связь между показателями ЭКГ и рисками возникновения неблагоприятных исходов у пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД), еще полностью не выяснена. Это и определяет актуальность данного исследования.

**Цель.** Проанализировать влияние сеанса ГД на степень насыщения крови кислородом, показатели неинвазивного артериального давления и параметры электрокардиограммы.

**Методы исследования.** Для реализации цели клинического исследования проведен анализ электрокардиограмм, уровня сатурации, состояние гемодинамики у пациентов отделения гемодиализа и экстракорпоральных методов детоксикации Гродненской университетской клиники при проведении сеанса почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Критерием включения послужило наличие ХБП 5-й стадии и лечение при помощи программного ГД. Критерий исключения – применение перитониального диализа для лечения ХБП 5-й стадии.

Материалом для исследования явились зафиксированные до и после проведения ПЗТ временные и амплитудные характеристики второго стандартного отведения электрокардиограмм. (временные параметры из-

мерялись в секундах (с), а амплитудные в милливольтгах (мв)). Показатели неинвазивного измерения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (мм рт. ст.), насыщение кислородом крови (SpO<sub>2</sub>) методом пульсоксиметрии (%) у 37 пациентов в возрасте от 24 до 88 лет, страдающих ХБП. Обследование и лечение проводилось согласно требованиям клинического протокола МЗ РБ [1]. Все пациенты находились на программном ГД. Сеансы проводились 3 раза в неделю по 4-5 часов (12 диализных часов в неделю). Средний возраст пациентов составил 63,66±2,48 года. В группу вошли 9 женщин (24,32%) и 28 мужчин (75,68%). Причиной развития ХБП у 12 явился хронический пиелонефрит (32,43%), у 9 – нефритический синдром (24,32%), 8 пациентов страдали сахарным диабетом (21,62%), другие причины были у 13 пациентов (21,63%). Длительность нахождения пациентов на программном ГД от двух месяцев до 15 лет, а в среднем составила 5,81±0,65 года. Данные подвергли статистической обработке с использованием программы «Statistica 10.0». Количественные данные представлены медианой (Me) 25 и 75 квартилями: Me1 – показатели до сеанса гемодиализа, Me2 – показатели после диализа. Достоверность оценивали с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Мониторинг кислородного статуса пациентов в ходе ГД показал высокую стабильность параметра степени насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>): Me1 98 [96; 98] и Me2 98 [98; 98], p=0,248. Показатели артериального давления также были стабильны при ГД, хотя отмечалась некоторая тенденция к снижению показателей: САД – Me1 135 [130; 140] и Me2 130 [125; 140], p=0,352; ДАД – Me1 90 [80; 90] и Me2 85 [80; 90], p=0,260.

Анализ ЭКГ показал, что у 34 пациентов до ГД определялся синусовый ритм, у трех пациентов фиксировалась фибрилляция предсердий, которая исчезала в ходе сеанса почечно-заместительной терапии.

При изучении параметров ЭКГ установлено, что у значительной части пациентов многие показатели выходили за пределы референсных значений. Так, превышение зубца Р более 0,1 с до ГД была у 6 человек (16,22%), а после ГД – у 9 (24,32%). Длительность зубца Р менее 0,06 с как до ГД, так и после ГД не наблюдалась. Амплитуда зубца Р менее 0,1 мв определялась у 10 человек (27,03%) до ГД и у 6 после процедуры (16,22%), а более 0,2 мв – у 2 пациентов до ГД (5,41%) и у 3 после ГД (8,11%). Интервал PQ до ГД был менее 0,12 с у 29 пациентов (78,38%), а после сеанса ПЗТ – у 31 человека (83,78%), превышение референсных значений этого показателя не наблюдалось. У 4 пациентов (10,81%) длительность комплекса QRS до ГД была менее 0,06 с, после ГД – у 3 (8,11%), превышение 0,12 с отмечали в 2 ЭКГ только до ГД (5,41%).

Амплитуда зубца R как до, так и после ГД менее 1 мВ была у 35 пациентов (94,59%), а превышения 2 мВ не было. Сегмент ST до ГД менее 0,1 с был у двух пациентов (5,41%), а после ГД – у 5 (13,51%), более 0,15 с наблюдали у 16 пациентов (43,24%) до ГД и у 13 после сеанса ГД (35,14%). Длительность зубца T менее 0,16 с до ГД выявлялась у 31 человека (83,78%) и у 30 – после ГД (81,08%). Высота зубца T до ГД менее 0,2 мВ была на ЭКГ 18 человек (48,65%), а после ГД – у 19 (51,35%). Зубец T выше 0,6 мВ отмечали только в одной ЭКГ до ГД (2,7%).

Медианы временных и амплитудных параметров ЭКГ до и после ГД достоверно не различались (таблица 1).

Таблица 1 – Параметры ЭКГ до и после гемодиализа

Параметр	до ГД (Me1)	после ГД (Me2)	p
Длительность зубца P, (с)	0,08 [0,07; 0,09]	0,07 [0,07; 0,1]	0,746
Амплитуда зубца P (мВ)	0,1 [0,07; 0,1]	0,1 [0,1; 0,1]	0,414
Длительность интервала PQ, (с)	0,07 [0,05; 0,11]	0,07 [0,05; 0,09]	0,983
Длительность комплекса QRS, (с)	0,08 [0,06; 0,09]	0,08 [0,06; 0,1]	0,825
Амплитуда зубца R, (мВ)	0,5 [0,13; 0,67]	0,5 [0,2; 0,7]	0,841
Длительность сегмента ST, (с)	0,15 [0,11; 0,18]	0,15 [0,11; 0,17]	0,250
Длительность зубца T, (с)	0,11 [0,1; 0,13]	0,12 [0,11; 0,14]	0,294
Амплитуда зубца T, (мВ)	0,2 [0,1; 0,33]	0,13 [0,08; 0,3]	0,250
Частота сердечных сокращений/мин	74 [74; 70]	79 [74; 84]	0,388

Примечание – с - секунда; мВ – милливольт.

### Выводы:

1. Показатель SpO<sub>2</sub> крови у пациентов с ХБП 5 С соответствует норме до ГД и не изменяется в ходе проведения почечно-заместительной терапии.
2. Показатели артериального давления при ГД стабильны, хотя наблюдалась тенденция к снижению систолического и диастолического АД.
3. Медианы большинства изученных параметров ЭКГ соответствуют референсным значениям или понижены как до, так и после ГД.
4. Индивидуальные параметры ЭКГ-показателей часто отклоняются от нормативных значений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа: постановление

министерства здравоохранения Республики Беларусь, клинический протокол, 2 августа 2021 г., № 93 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Минск, 2021. – 24 с.

2. Журавков Ю.Л., Королева А.А. Некоторые особенности диагностики и лечения острого коронарного синдрома при хронической болезни почек // Военная медицина. – 2015. – Т. 4, № 37. – С. 132–136.

3. Deo R., Shou H., Soliman E.Z. et al. Electrocardiographic measures and prediction of cardiovascular and noncardiovascular death in CKD // J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 559-569.

4. Heung M, Yessayan L. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversies and consensus // Crit. Care Clin. – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 365–378.

5. Hiyamuta H., Yamada S., Nakano T. et al. Impact of electrocardiographic parameters on sudden death in patients receiving maintenance hemodialysis: Ten-Year outcomes of the q-cohort study // J. Atheroscler. Thromb. – 2024. – Vol. 31, № 3. – P. 214–231.

## **КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ И ФЕНОМЕН АЛЛОСТАЗА**

**Зинчук В. В.**

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

Согласно классическим представлениям физиологической дисциплины, различные стрессовые воздействия инициируют определенные процессы, которые позволяют поддерживать его нормальное состояние, и после отмены этих воздействий организм возвращается в исходное состояние [4]. Однако восстановление исходного равновесия не всегда возможно – в этом случае организм стремится установить его на другом уровне, что приводит к новому стабильному состоянию, определяемому как аллостатическое. Под термином «аллостаз» (от греч. ἄλλος ‘отличающийся’ и στάσις ‘стоять на месте’) понимают совокупность механизмов, которые обеспечивают поддержание стабильности путем изменения, то есть процесс, позволяющий адаптироваться организму к действию внешней среды путем внутреннего изменения. Данный термин был впервые предложен в 80-х гг. XX века Питером Стерлингом и Джозефом Эйером.

Аллостаз есть нормальная физиологическая реакция на стресс, состоящая из периода активности, за которым следует период восстановления и сложная динамика адаптационных реакций при различного рода стрессах, на каждом этапе которого формируется паттерн управления функциональными резервами организма (мобилизация, активация, саморегуляция), который во многом определяет вероятные реакции организма

в ответ на нагрузки и направленность адаптационных реакций [5]. Аллостаз относится к механизму, посредством которого организм поддерживает физиологическую стабильность путем оптимизации параметров его внутренней среды, изменяя их так, чтобы они соответствовали требованиям окружающей среды. Эффективное функционирование организма при аллостазе достигается напряжением регуляторных механизмов, которые должны обеспечить соответствие его состояния изменениям внешней среды [6].

Процессы аллостаза объясняют механизмы физиологических изменений на индивидуальном уровне: организм изменяет определенный параметр во время стресса и возвращается к норме, когда устраняется стрессор, однако в условиях хронического стресса этот параметр не возвращается к исходному. Согласно концепции аллостаза регуляция должна быть эффективной, тогда как гомеостаз не имеет отношения к эффективности, то есть аллостатическая (прогностическая) регуляция позволяет обеспечивать приоритеты в потребностях, например, отправляя больше кислорода и питательных веществ органам, которые в этом больше всего нуждаются.

Чрезмерный аллостаз, определяемый как аллостатическая перегрузка, есть состояние организма, пытающееся адаптироваться к окружающей среде и приводящее к различным негативным последствиям в виде той или иной патологии.

При аллостатической регуляции основные процессы и характеристики, определяющие их, меняются в соответствии с динамическими физиологическими процессами, а изменчивость является адаптивным механизмом к условиям окружающей среды. Ярким примером чего является лихорадка и рабочая гипертермия: оба процесса характеризуется повышением температуры тела, но имеют различный физиологический статус. В связи с этим можно предположить, что в системе аллостаза тот или иной параметр регулируется не одним, а множеством механизмов, сопряженных со сложными динамическими, нелинейными физиологическими сетями, поддерживающими физиологические системы посредством адаптивной изменчивости [5].

В соответствии с вышеизложенным представляется целесообразным изучение особенностей функционирования организма в разные периоды аллостатической нагрузки, в частности кислородзависимых механизмов в процессе развития гипоксического синдрома при кардиореспираторной патологии различной природы. Разные варианты аллостатической нагрузки обусловлены действием продолжительного стрессора, в развитии которой ключевую роль, как полагают, играет активация системы транспорта кислорода и, в частности, кислородсвязующих свойств крови. В качестве модели аллостатической нагрузки можно рассматривать

различные патологические состояния, сопровождающиеся нарушением кислородного гомеостаза.

Изменение сродства гемоглобина к кислороду (СГК), являющееся наиболее важным фактором компенсации кислородной недостаточности при различных патологических состояниях, лежит в основе процессов адаптации к гипоксии. У лиц с нормальным содержанием кислорода, но сниженным сердечным выбросом снижение СГК способствует увеличению поступления кислорода в периферические ткани, однако в условиях гипоксии или при ограниченном потреблении кислорода легкими в кислородном каскаде, увеличение СГК является более оптимальным.

Увеличение р50 выше физиологических значений благоприятствует росту потоку кислорода к тканям преимущественно в условиях нормоксии или умеренной гипоксии, но при выраженной гипоксии сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) влево увеличивает поток кислорода в ткани организма, что является адаптивной реакцией организма при различных состояниях с развитием кислородной недостаточности [2]. Эта закономерность – частный случай развития феномена аллостаза в условиях гипоксии. Повышение СГК затрудняет десатурацию крови в микроциркулярном русле большого круга кровообращения, но способствует насыщению кислородом в капиллярах легкого. Сдвиг КДО вправо является потенциально выгодным адаптационным механизмом к гипоксии, но с точки зрения кардиореспираторной системы предполагается, что оно полезно для организма при действии гипоксии как в покое, так и при физической нагрузке. Изменения СГК отражают необходимость организма приспособиваться к постоянно меняющимся потребностям тканей в кислороде, а также степень развивающейся гипоксии и выраженность реакций адаптации к ней, являются частью аллостатических процессов.

В этом аспекте проблемы можно рассмотреть изменение СГК у лиц с избыточной массой тела и высоким содержанием аспросина [3]. У здоровых лиц данного контингента наблюдается сдвиг КДО вправо, что, с одной стороны, усиливает массоперенос кислорода в ткани в условиях снижения мощности системы кровообращения, с другой – увеличивает долю кислорода, расходуемого на генерацию свободных радикалов и активацию процессов перекисного окисления липидов. У пациентов с инсулинорезистентностью с высоким содержанием аспросина КДО смещается влево, обеспечивая антиоксидантную защиту, а у лиц с сахарным диабетом 2 типа она сдвигается вправо, способствуя росту свободнорадикальных процессов и отражая истощение адаптационных ресурсов. Данный характер изменения КДО отражает участие кислородтранспортной функции крови в формировании состояния аллостаза и аллостатической нагрузки, переходящей в перегрузку и затем в патологию.

Аллостаз зависит от способности организма координировать функции всех органов для выполнения определенной задачи путем синтеза и высвобождения сигнальных механизмов, таких как гормоны и газотрансмиттеры, обеспечивая эффективность регулирования своих ресурсов и запасов энергии. На основании собственных экспериментальных и клинических результатов показано, что газотрансмиттеры (монооксид азота и сероводород) выполняют роль аллостерических эффекторов в отношении гемоглобина и определяют состояние кислородтранспортной функции крови путем модификации его сродства к кислороду через системные и регионарные, внутриэритроцитарные механизмы регуляции, что имеет значение в развитии гипоксических состояний, дисфункции эндотелия, окислительного стресса организма, то есть феномена аллостаза и развития аллостатической перегрузки [1].

Процесс аллостаза становится менее эффективным при управлении ресурсами организма, когда организм подвергается повышенному уровню чрезмерного стрессора из-за износа функциональных резервов. Увеличение аллостатической нагрузки может ухудшать и снижать функциональную мобильность, поскольку развитие стресса приводит к более быстрому истощению адаптационного потенциала.

Таким образом, выявленные особенности изменений процессов транспорта кислорода кровью в условиях аллостатической нагрузки отражают общие закономерности генеза патологических состояний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук В.В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород // *Успехи физиологических наук*. – 2021. – Т. 52, № 3. – С. 41–55.
2. Зинчук В.В., Глуткина Н.В. Сродство гемоглобина к кислороду при коронавирусной инфекции: новые грани известной проблемы // *Российский физиологический журнал им. Сеченова*. – 2023. – Т. 109, № 12. – С. 1780–1798.
3. Зинчук В.В., Аль-Джебур Д.Ш.О. Кислородзависимые аспекты действия аспросина // *Российский физиологический журнал им. Сеченова*. – 2024. – № 1. (подано в печать).
4. Кривошеков С.Г., Белишева Н.К., Николаева Е.И. Концепция аллостаза и адаптация человека на севере // *Экология человека*. – 2016. – № 7. – С. 17–24.
5. Русанов В.Б., Ларина И.М., Носовский А.М. Концепция аллостаза и вегетативная регуляция в космическом полете // *Физиология человека*. – 2023. – Т. 49, № 6. – С. 117–127.
6. Arnaldo I., Corcoran A.W., Friston K.J. et al. Stress and its sequelae: An active inference account of the etiological pathway from allostatic overload to depression // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2022. – Vol. 135. – P. 1–16.

# ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Зубрицкая Г. П.<sup>1</sup>, Гармаза Ю. М.<sup>2</sup>, Найда Е. Н.<sup>3</sup>, Григоренко Е. А.<sup>3</sup>, Митьковская Н. П.<sup>3</sup>, Слобожанина Е. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий

<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет  
Минск, Беларусь

**Введение.** Внезапное нарушение кровотока в головном мозге, которое возникает в результате закупорки или разрыва сосудов, определяемое как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – это еще не инсульт, но состояние, которое может привести к инсульту. ОНМК является одним из самых тяжелых в плане прогноза для лечения пациентов и реабилитации их. ОНМК приводит к гипоксии мозга и гибели нейронов. Известно, что основной вклад в микроциркуляцию вносят эритроциты, которые принимают участие как в метаболическом гомеостазе, влияют на реализацию многих адаптивных реакций, так и на кислородное обеспечение организма [1]. Окислительное повреждение мембранных компонентов эритроцитов приводит к нарушению их газотранспортной функции. Процесс интенсификации свободнорадикального окисления является общебиологическим механизмом при развитии любого вида патологии, в том числе, и связанных с артериальной гипертензией (АГ). Поиск предикторов нарушений микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией и ОНМК является актуальным.

**Цель.** Выявить особенности изменения общей антиоксидантной активности плазмы крови у пациентов с АГ и поражением головного мозга, у лиц с АГ при отсутствии повреждения данного органа-мишени, а также у пациентов с перенесенным ОНМК.

**Методы исследования.** В работе использовали образцы периферической крови пациентов, находящихся на лечении в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска. В исследование были включены следующие группы пациентов: пациенты с АГ без поражения головного мозга (n=15), пациенты с АГ с бессимптомным поражением головного мозга (n=15) и группа лиц с АГ, перенесших ОНМК (n=12). Измерение общей антиоксидантной активности (ОАА) плазмы крови проводили с помощью коммерческого набора Antioxidant assay kit (Sigma, США) согласно протоколу производителя. Принцип анализа заключается в формировании феррил-миоглобин радикала из метмиоглобина и пероксида водорода,

который окисляет 2,2-азино-бис 3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота, с образованием радикала АБТС<sup>•+</sup> – растворимого хромогена, окрашенного в зеленый цвет. Его содержание определяли спектрофотометрически при длине волны 405 нм (D<sub>405</sub>) на микропланшетном ридере (Microplate Reader) Sunrise (Tecan) (Швейцария). Численное значение концентрации антиоксидантов в исследуемых образцах плазмы выражали по тролокс-эквиваленту антиоксидантной активности (ТЭАА), используя калибровочную кривую.

**Результаты и их обсуждение.** Известно, что неферментативные антиоксиданты, такие как глутатион, альбумин,  $\alpha$ -токоферол, билирубин, лактоферрин и другие, формируют сеть плазменных антиоксидантов, изучение которых необходимо для анализа антиоксидантного статуса организма *in vivo*, а также играет важную роль при оценке клиники пациентов с разными заболеваниями [2]. Разнообразное количество антиоксидантов в плазме создает трудности в оценке изучения каждого антиоксиданта в отдельности. Поэтому применяют методы интегральной оценки общей антиоксидантной активности биологических жидкостей. Одним из них считается метод «тролокс-эквивалент антиоксидантной активности», основанный на модельной системе «метмиоглобин–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>–АБТС–тролокс».

Обнаружено достоверное снижение ОАА плазмы крови у пациентов, страдающих АГ с бессимптомным поражением головного мозга, –  $1,259 \pm 0,198$  мМ и лиц с ОНМК –  $1,263 \pm 0,12$  мМ, по сравнению с группой пациентов с АГ без поражения головного мозга ( $1,530 \pm 0,06$  мМ) ( $p < 0,05$ ). Причем в группе пациентов с АГ степень 2, риск 2 и АГ степень 2, риск 3 уровень ОАА плазмы в крови был ниже, чем у пациентов с АГ степень 1, риск 2 и с АГ степень 1, риск 3. Ранее нами были изучены параметры, характеризующие структурно-функциональное состояние эритроцитов данных пациентов (активность мембраносвязанных ферментов: ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и метгемоглобинредуктазы, поляризация флуоресценции различных по локализации в мембране липофильных зондов: 1-(4-триметиламмоний)-6-фенил-1,3,5 – гексатриен (ТМА-ДФГ) и лаурдана [3]). Нами выявлена взаимосвязь ОАА плазмы крови с данными показателями. Установлено, что у пациентов с бессимптомным поражением головного мозга существует высокая обратная корреляционная связь между уровнем ОАА плазмы крови и максимальной скоростью реакции АХЭ, а также с поляризацией флуоресценции зонда ТМА-ДФГ, включенного в липидный бислой мембран эритроцитов данных пациентов ( $r = -0,82$  и  $-0,77$  соответственно). У пациентов с ОНМК мы также обнаружили обратную корреляционную связь между уровнем ОАА плазмы крови и генерализованной поляризацией лаурдана, включенного в мембраны эритроцитов ( $r = -0,53$ ).

Нами было установлено, что у пациентов, перенесших ОНМК и с АГ с бессимптомным поражением головного мозга, наблюдалось увеличение в плазме крови концентрации железа по сравнению с пациентами с АГ без поражения головного мозга ( $3,42 \pm 0,09$ ,  $2,2 \pm 0,67$  и  $1,2 \pm 0,06$  мг/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Церулоплазмин, лактоферрин и трансферрин тоже образуют антиоксидантную систему плазмы крови, действие которой основано на окислении ионов  $Fe^{2+}$  и связывании  $Fe^{3+}$ , а также на взаимодействии этих белков с кислородными радикалами. Дополнительное снижение антиоксидантной защиты приводит к активному повреждению тканей, контактирующих с ионами железа. Снижение ОАА плазмы крови при исследованных заболеваниях, по-видимому, обусловлено усилением расходования биоантиоксидантов в условиях развития оксидантного стресса.

**Выводы.** Таким образом, у пациентов с АГ с бессимптомным поражением головного мозга и с ОНМК происходит достоверное снижение ОАА плазмы крови по сравнению с показателями, характерными для пациентов с АГ без поражения головного мозга. Это указывает на нарушение оптимального баланса между антиоксидантами и прооксидантами, на возможное развитие окислительного стресса, а также на ухудшение оксигенации мозга пациентов с нарушением микроциркуляции, что сопряжено с изменением микровязкости липидного бислоя и структурно-функционального состояния мембран эритроцитов.

ОАА плазмы крови при поражении головного мозга может использоваться в качестве одного из критериев оценки функционального состояния антиоксидантной системы организма и эффективности применения антиоксидантов при терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко И.А., Кришнева С.А., Хохлова А.В. Изменение показателей газотранспортной функции крови у больных в остром периоде ишемического инсульта // Научный альманах. – 2019. – № 3. – С. 174–176.
2. Păduraru L., Dimitriu D., Avasiloaiei A. et al. Total antioxidant status in fresh and stored human milk from mothers of term and preterm neonates // *Pediatr Neonatol.* – 2018. – Vol. 59, № 6. – P. 600–605.
3. Зубрицкая Г.П., Найда Е.Н., Нападовская К.Д. и др. Изменение активностей антиоксидантных и мембраносвязанных ферментов в эритроцитах пациентов при артериальной гипертензии // Межд. научн. конф. «Современные проблемы медицинской биохимии». Минск: БГМУ. – 2022. – С. 99–106.

# КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ, ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ И ТРАНСМИТЕРЫ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Иоскевич Н. Н.<sup>1</sup>, Засимович В. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

<sup>2</sup>Брестская областная клиническая больница, Брест

**Введение.** В настоящее время общепризнано, что восстановление адекватного кровотока в хронически ишемизированных нижних конечностях сопровождается развитием во включенных в артериальный кровоток тканях сложного комплекса патофизиологических реакций, именуемых реперфузионно-реоксигенационным синдромом (PPC) [1]. В его патогенезе в некоторой степени ясна роль нарушения кислородтранспортной функции и прооксидантно-антиоксидантного баланса крови [2]. В последние годы при изучении ишемии-реперфузии различных органов и систем пристальное внимание уделяется изучению газотрансмиттеров (ГТ) [3]. Являясь газообразными соединениями и обладая уникальной способностью легко проникать через клеточную мембрану, что обусловлено их хорошей растворимостью в липидах, ГТ выполняют роль связующего звена между разными физиологическими и патофизиологическими процессами. Среди всех ГТ в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в большей степени принимают участие оксид азота и сероводород. NO представляет собой локальный тканевой гормон. Эффекты его функционирования реализуются в виде активной вазодилатации, подавления гиперплазии интимы и пролиферации гладкомышечных клеток, стимулирования клеточного апоптоза. H<sub>2</sub>S показывает выраженное кардиопротективное действие, регулирует сосудистый тонус, свойства эндотелия и сократимость гладких миоцитов сосудистой стенки [4].

**Цель.** Изучение кислородтранспортной функции, прооксидантно-антиоксидантного состояния и газотрансмиттеров венозной крови при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза до и после выполнения реконструктивных артериальных операций для разработки методов лечения имеющихся нарушений.

**Методы исследования.** Обследованы 117 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза вследствие окклюзионно-стенотического поражения артерий бедренно-подколенного сегмента, перенесших бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование. У 38 человек имелась 26 стадия хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (ХАННК), у 30 – 3 стадия, у 49 – 4 стадия.

Показатели кислородтранспортной функции крови (КТФК), перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы (АОС) и ГТ определялись в венозной крови нижних конечностей до операции, на 5-6-е и 11-12-е сутки послеоперационного периода. Величины  $PO_2$ ,  $pCO_2$ , pH и  $p50_{\text{станд}}$  определялись на микроанализаторе ABL-330 «Radiometr» и анализаторе газов «Stat Profile Ultrac» (США). СГК измерялось по показателю  $p50$  методом смешивания в модификации.  $C_vO_2$ ,  $CaO_2$  и КЕК исследовались полярографическим методом в модификации.  $HbO_2$  определялась по отношению показателей, установленных описанным выше способом, выражалась в %.  $AVO_2$  рассчитывались по разнице между содержанием  $O_2$  в артериальной и венозной крови нижних конечностей. КИК определялся по формуле. Активность ПОЛ анализировалась по содержанию ДК и ОШ. Состояние АОС оценивалось по концентрации АО неферментативного действия ( $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротин) и ферментативного действия (каталитическая активность) в плазме крови. Содержание NO в плазме крови определяли по суммарному количеству нитрат/нитритов с помощью реактива Грисса (разведенные в 12% уксусной кислоте 1% сульфаниламид и 0,1% нафтилендиамид)]. Концентрацию  $H_2S$  в плазме определяли методом спектрофотометрии, основанном на реакции между кислым раствором p-фенилендиамина и сульфид-анионом в присутствии хлорного железа.

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов с ОА при ХИНК развивается сложный гипоксический синдром, характеризующийся сочетанием всех известных типов гипоксии. Полезной компенсаторно-приспособительной реакцией в таких условиях, направленной на улучшение снабжения тканей кислородом, является уменьшение СГК. Одновременно при ХАНК отмечается нарушение прооксидантно-антиоксидантного равновесия с увеличением содержания ДК и ОШ, а также снижение как неферментативного, так и ферментативного звеньев АОС ( $p < 0,01$ ).

Степень активации ПОЛ находится в прямо пропорциональной ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,01$ ), а угнетения АОС в обратно пропорциональной зависимости от стадии ХИНК ( $r = -0,84$ ,  $p < 0,01$ ). Восстановление магистрального артериального кровообращения в нижних конечностях сопровождается развитием РРС. Он характеризуется отсутствием нормализации КТФ в венозной крови включенных в кровоток нижних конечностях в течение всего раннего послеоперационного периода и прежде всего СГК. Одновременно отмечается инициация процессов ПОЛ, показатели которого остаются выше дооперационных значений ( $p < 0,01$ ) к моменту выписки пациентов на амбулаторное лечение (11-12 сутки). Изменение АОС отражает обратную динамику процессов ПОЛ, но без нормализации к 11-12 суткам. Одновременно с этим у пациентов с хроническим атеросклеротическим окклюзионно-стенотическим поражением бедренной

артерии значение  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  (о продукции NO судят по суммарному количеству нитрат/нитритов) в плазме венозной крови ишемизированной нижней конечности до реваскуляризации существенно превышают соответствующую величину в группе здоровых лиц и прогрессивно увеличиваются прямо пропорционально росту стадии хронической ишемии. Это увеличение по сравнению с контролем составило при исходной Пб стадии ХАННК 43,8%, при III стадии – 61,5%, при IV – 82,4% ( $p < 0,05$  для всех стадий), что характеризует NO как высокочувствительный к кислородному голоданию показатель. Изменения концентрации  $\text{H}_2\text{S}$  в плазме венозной крови нижней конечности по отношению к контрольной группе в целом повторяли таковые для NO. Однако рост их значений оказался не столь существенным: 10,3% – при Пб стадии, 18,4% – при III, 31,6% – при IV ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Таким образом, при ХИНК возникает многокомпонентный гипоксический синдром, ведущим проявлением которого является нарушение КТФК. Одновременно с этим происходит дисбаланс прооксидантно-антиоксидантного равновесия с активацией свободно-радикальных процессов и истощением АОС, увеличением содержания монооксида азота (на 43,8–82,4%,  $p < 0,05$ ) и сероводорода (на 10,3–31,6%,  $p < 0,05$ ). Следовательно, восстановление артериального кровообращения в нижних конечностях обуславливает развитию РРС, преимущественно его составного компонента – феномена reflow-paradox.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук В.В., Шульга Е.В., Гуляй И.Э. Влияние эритропоэтина на кислородтранспортную функцию крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние у кроликов при введении липосахарида // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 1. – С. 43–49.
2. Орлова А.Ю., Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б. и др. Влияние актовегина и солкосерила на микроциркуляцию при критической ишемии нижних конечностей в эксперименте // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 29–35.
3. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. и др. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методом непрямой реваскуляризации и генотерапии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 29–36.
4. Gladwin M.T., Smith D. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 9. – P. 893–902.

# АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И УРОВНЯ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

Карпович Ю. Л., Пронько Т. П.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Синдром гипермобильности суставов (СГМС) характеризуется мультисистемным поражением органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы, что обуславливает наличие кардиоваскулярных рисков при данной патологии [2]. Оценка дисфункции эндотелия – один из способов улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых лиц и пациентов в отсутствие симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несвоевременный расчет кардиоваскулярного риска приводит к доклиническому прогрессированию патологических процессов в сосудистом русле и отсутствию необходимого в этой ситуации раннего, профилактического, персонализированного наблюдения и ведения пациента [3]. Необходимость поиска показателей раннего повреждения артерий актуальна для выявления кардиоваскулярных заболеваний на доклинической стадии.

**Цель.** Исследовать ассоциацию показателей вазомоторной функции эндотелия сосудов и уровня фолиевой кислоты с у пациентов с СГМС.

**Методы исследования.** Группу пациентов с СГМС составили 105 человек (90 женщин и 15 мужчин), контрольную группу – 57 человек (49 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 20 до 28 лет (средний возраст – 22 [21; 23] года). Уровень артериального давления (АД) у пациентов с СГМС составил 120 [114; 125] / 73 [69; 76] мм рт. ст., индекс массы тела (ИМТ) – 20,7 [19,3; 22,4] кг/м<sup>2</sup>; в КГ – 118 [113; 126] / 72 [69; 76] мм рт. ст., ИМТ – 21,2 [19,7; 23,1] кг/м<sup>2</sup>. По возрастному и половому составу, ИМТ, уровню АД группы были сопоставимы. Гипермобильность суставов по шкале Бейтона у пациентов с СГМС составила 7,0 [6,0; 8,0] баллов, в контрольной группе – 0,0 [0,0; 2,0] баллов ( $p < 0,00001$ ).

Исследование функции эндотелия осуществляли реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (РБ). Оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией с определением показателя вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ) – изменение максимальной скорости кровенаполнения  $\Delta dz/dt$  (в процентах от исходного состояния). Нарушение ВФЭ на 1-й минуте расценивалось при  $\Delta (dz/dt) / dz/dt < 12\%$  [1].

Концентрацию фолиевой кислоты (ФК) определяли с помощью набора ELISA FA/VB9 производства «Fine Test» (Wuhan Fine Biotech Co., Китай) на анализаторе Sunrise TECAN (Австрия). Набор основан на конкурентном методе технологии ферментно-связанного иммуносорбентного анализа.

Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении, виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ( $Me [LQ; UQ]$ ) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении долей (процентов) использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Для оценки связи между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (RS). Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов с СГМС отмечалась тенденция к снижению значения  $\Delta dz/dt$ , однако достоверно не отличались от таковых у лиц КГ (18,2 [5,6; 31,4] против 24,8 [12,0; 36,7] соответственно ( $p = 0,129$ ). При этом патологические значения ВФЭ в группе с СГМС определялись у 44 (41,9%) лиц, в КГ – у 13 (22,8%) лиц (ТКФ=0,01).

Концентрация ФК в сыворотке крови у пациентов с СГМС составила 2529 [1464; 4125] пг/мл и была ниже в сравнении таковыми у лиц КГ 3445 [2085; 4894] пг/мл ( $p = 0,027$ ).

С помощью корреляционного анализа у пациентов с СГМС не выявлено связи между ЭЗВД и уровнем ФК ( $R_s = 0,003806$ ;  $p > 0,05$ ). Для дальнейшего изучения влияния ФК на развитие дисфункции эндотелия пациенты с СГМС разделились на подгруппы: ПГ1 – с нарушенной ВФЭ, и ПГ2 – с неизменной ВФЭ. Уровень ФК в ПГ1 составил 2450,8 [1253,7; 4353,3] пг/мл и был сопоставим с ПГ2 – 2479,4 [1545,0; 3618,1] пг/мл ( $p > 0,05$ ). В ПГ1 не выявлена связи между ЭЗВД и концентрацией ФК в сыворотке крови ( $R_s = -0,068603$ ;  $p > 0,05$ ).

Согласно литературным данным, ФК улучшает эндотелиальную дисфункцию путем снижения уровня гомоцистеина и повышения биодоступности оксида азота (повышенное связывание eNOS (эндотелиальной синтазы оксида азота) посредством прямого взаимодействия с димером eNOS и/или повышенная доступность эссенциального кофактора eNOS BH4 (тетрагидробиоптерина); и прямое удаление вредных активных форм кислорода, которое сохраняет биодоступный NO [4]. Многочисленные исследования показали, что добавление фолиевой кислоты может улучшить не только функцию эндотелия и снизить риск ССЗ [5]. Однако существуют исследования, показывающие отсутствие влияния ФК на функцию эндотелия [Woodman et al., Pullin et al.], что сопоставимо с полученными нами результатами.

Механизм развития нарушенной вазомоторной функции (ВФ) эндотелия эндотелиальной дисфункции у пациентов с СГМС недостаточно ясен, не может быть объяснен лишь снижением фолиевой кислоты в сыворотке крови и требует дальнейшего изучения.

**Выводы.** У лиц с СГМС уже в молодом возрасте наблюдаются нарушение вазомоторной функции эндотелия, низкий уровень фолиевой кислоты, что в дальнейшем изменит естественное течение многих заболеваний внутренних органов. Приведенные данные указывают на важность дальнейшего изучения механизмов ранних сосудистых изменений артерий при СГМС, для выработки оптимальных способов терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с данной патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Полонецкий Л.З., Шанцило Э.Ч., Лаханько Л.Н. и др. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом // Медицинская панорама – 2005. – № 7. – С. 40–43.
2. Atwell K., Michael W., Dubey J. et al. Diagnosis and Management of Hypermobility Spectrum Disorders in Primary Care // Journal of the American Board of Family Medicine. – 2021. – Vol. 34, № 4. – P. 838–848.
3. Groenewegen K.A., den Ruijter H.M., Pasterkamp G. et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications // European journal of preventive cardiology. – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 264–274.
4. Stanhewicz A.E., Kenney W.L. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function // Nutrition reviews. – 2017. – Vol. 75, № 1. – P. 61–70.
5. Zamani M., Rezaian F., Saadati S. et al. The effects of folic acid supplementation on endothelial function in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials // Nutrition journal. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 12.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

**Кисель Н. П., Скерсь А. И., Фираго М. Э.**

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Процесс свободнорадикального окисления необходим для осуществления жизненно важных функций организма. Известно, что активные формы кислорода участвуют в метаболизме белков, липидов, нуклеиновых кислот, в синтезе простагландинов, лейкотриенов и тром-

боксана, а также в регуляции клеточной проницаемости, рецепторной функции мембран и других процессов на уровне клетки [3]. Однако активные формы кислорода весьма агрессивны, при избыточном образовании могут вызывать окислительную модификацию белков, нуклеиновых кислот, липидов, что является причиной нарушений функций митохондрий клеток и межклеточных взаимодействий [6].

Грудное вскармливание (ГВ) способствует поддержанию активности антиоксидантной системы ребенка, адекватной динамике метаболических процессов в его организме в период адаптации к новым условиям окружающей среды [5]. В молозиве и переходном молоке отмечено высокое содержание ферментов супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы, коэнзима Q10, каротиноидов, таурина и цистина, триптофана и мелатонина, лактоферрина, церулоплазмينا, меди, селена, цинка,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола и аскорбиновой кислоты [4]. Все это обеспечивает мощную антиоксидантную защиту и препятствует активации процессов ПОЛ.

Тем не менее наблюдается тенденция к снижению длительности нахождения детей первого года жизни исключительно на ГВ. В результате эпидемиологического исследования установлено, что только 77% новорожденных находятся на ГВ, к первому месяцу жизни переходят на смесь 25,2% детей, к третьему – 55%, к четвертому – 70% детей [1]. Основными причинами отказа от ГВ являются боль при сосании груди ребенком, лактостаз, гипогалактия, отказ ребенка от самостоятельного сосания груди [2]. Помощь медицинских работников необходима почти всем женщинам после рождения ребенка. Однако ее эффективность зависит от наличия глубоких знаний по данной теме у врачей и среднего медицинского персонала.

**Цель.** Изучить уровень знаний студентов 6 курса медицинского вуза по физиологическим аспектам грудного вскармливания.

**Методы исследования.** Исследование проводилось путем анонимного, добровольного анкетирования студентов 6-го курса лечебного факультета Гродненского государственного медицинского университета. В анкетировании приняли участие 150 студентов: 126 девушек и 24 юношей. Анкета содержала 30 вопросов, которые включали общие сведения о респонденте (факультет, курс, пол), вопросы актуальности ГВ (7), вопросы о необходимости подготовки к ГВ (3), вопросы о принципах организации ГВ (10), вопросы о физиологическом значении ГВ для матери и ребенка (7). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью прикладных программ Excel.

**Результаты и их обсуждение.** Актуальность проблемы ГВ оценивали по уровню ее распространенности среди студентов. Так, 53% респондента в младенческом периоде находились исключительно на ГВ,

при этом 12% не знают, чем они питались в течении первых шести месяцев их жизни. Причина, по которой у респондентов в рационе питания присутствовала смесь (смесь – 14%, смешанное питание – 21%): нехватка грудного молока – 15% респондентов, пропало молоко – 7%, маме так было проще – 2% и не знают причины – 16%. У 27% респондентов в семье дети до 1 года питаются грудным молоком, у 11% присутствует смешанное вскармливание, у 6% – смесь. При этом окружение респондентов в 75% случаев поддерживает ГВ, в 21% – смешанное вскармливание, в 4% – смесь. На вопрос «Считаете ли вы смесь эквивалентной заменой грудному молоку?» 80% респондентов ответили, что однозначно нет, для 16% разницы нет и 4% затруднились ответить. Открытый вопрос «Чем грудное молоко отличается от смеси?» выявил, что 23% респондентов отмечают разное качество и насыщенность питательных элементов, 54% – наличие антител, 5% – присутствие в грудном молоке лактоферрина и 18% не знают ответа. 4% респондентов указывали, что их матери при естественном вскармливании своих детей отмечали наличие болезненных ощущений в области груди, 2% – наличие трещин соска, 29% – комбинацию: трещины соска, лактостаз и нехватку времени и сил, 27% – не сталкивались с трудностями; 38% опрошенных затруднились ответить на поставленный вопрос. При наличии у женщин проблем с ГВ 46% респондентов призывают обратиться к врачам (педиатру, гинекологу, маммологу) и консультантам по ГВ, 10% – к знакомым, имеющим опыт ГВ, и врачам, 23% доверяют врачам и книгам, 21% – в своих ответах отметили интернет-ресурс. При этом 95% респондентов указывают на необходимость готовиться к ГВ еще до родов. Респондентом был предложен вопрос «Влияет ли форма и размер молочной железы на грудное вскармливание?»: 40% ответили, что влияет; 46% – не влияет и 14% не знают.

Ответы на блок вопросов по организации ГВ продемонстрировали хорошие знания респондентов в данной области. Так, 81% опрошенных утверждают, что в первые сутки после родов ребенку достаточно только грудного молока (молозива), 92% знают, что прикладывание к груди – это не только питание и питье, а также возможность удовлетворить сосательный рефлекс и снизить психоэмоциональное напряжение, 88% респондентов рекомендовали докорм детской смесью лишь при недостаточной прибавке массы тела. На вопрос «Какие эффективные мероприятия по стимуляции лактации вам известны?» 58% опрошенных ответили, что частое прикладывание к груди, 28% – частое прикладывание к груди и использование фиточаев, 9% – фиточаи, 5% – частое прикладывание к груди и обильное питье. При этом 55% респондентов утверждают, что после каждого кормления необходимо сцеживать грудь, 20% – имеют противоположное мнение, 25% – затрудняются ответить. Кормящая женщина должна соблюдать диету – отметили 63% респондентов, не должна – 29%

и 8% не знают ответа. На вопрос «Когда надо заканчивать грудное вскармливание?» респонденты ответили следующим образом: 13% – когда у ребенка прорежутся зубы, 55% – пока это удобно маме, 30% – когда ребенку исполнится годик, 2% – когда мама соберется вернуться на работу. При этом большинство респондентов (41%) отметили рекомендации ВОЗ кормить ребенка грудным молоком до года, 9% – до полутора лет, 31% – до 2 лет, 8% – до 6 месяцев, 6% – до 3-4 месяцев. Первое прикладывание здорового новорожденного к груди должно осуществляться в родильном зале – утверждает 94% респондентов, через 6 часов – 1%, через 3 часа – 5% респондентов.

Грудное молоко, по мнению 94% респондентов, защищает малышей от инфекций, 55% опрошенных полагают, что после года кормления оно не теряет свои свойств. При этом 87% респондентов отмечают, что женщина, которая кормит грудью, имеет пониженные риски развития рака груди.

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о хорошей информированности студентов шестого курса о ценности ГВ и его организации (время первого прикладывания, значение грудного вскармливания для ребенка). В окружении студентов распространен факт вскармливания детей грудным молоком, что усиливает правильную позицию будущего врача. При этом остается достаточно высоким уровень (55-65%) ошибочных знаний (регулярные сцеживания, соблюдение диеты, рекомендации по длительности грудного вскармливания), что требует изучения дополнительной информации о физиологических аспектах ГВ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сибирякова Н.В. и др. Распространенность грудного вскармливания // CHRONOS мультипликационные науки. – 2021. – Т. 6, № 11 (61) – С. 25–26.
2. Турти Т.В. и др. Современные возможности сохранения естественного вскармливания у детей первых месяцев жизни, имеющих нарушения со стороны здоровья // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 3 – С. 70–74.
3. Кузник Б.И. и др. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система организма. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 3. – С. 51–68.
4. L'Abbe M.R., Friel J.K. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content of human milk from mothers of premature and full-term infants during the first 3 months of lactation // Journal Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2000. – № 1. – P. 270–274.
5. Niklowitz P., Menke T., Giffei J., et al. Coenzyme Q10 in maternal plasma and milk throughout early lactation // Biofactors. – 2005. – № 25. – P. 67-72.
6. Pisoschi A. M. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 97, № 5. – P. 55–74.

# РЕГУЛЯЦИЯ ФЛАВОНОИДАМИ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ В МИТОХОНДРИЯХ КАРДИОМИОЦИТОВ

Коваленя Т. А.<sup>1</sup>, Лапшина Е. А.<sup>1</sup>, Островская О. Б.<sup>2</sup>,  
Климович И. И.<sup>2</sup>, Заводник И. Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный университет имени Янки Купалы

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет

Гродно, Беларусь

**Введение.** Митохондрии, динамичные клеточные органеллы, контролируют клеточную сигнализацию, интегрируют метаболические потоки и представляют удобную модель субклеточной подсистемы, позволяющей оценить ключевые процессы в клетке в норме и при патологии и выяснять, каким образом функциональные перестройки системы трансформируются в патологические и каким образом можно корректировать этот процесс. Повреждения структуры и дисфункция митохондрий, сопровождаемые нарушением энергетики клетки и окислительным стрессом, связаны с нарушением кальциевого гомеостаза и приводят к ряду патологий (сердечно-сосудистые заболевания, диабет, токсическое поражение, ожирение). Сердце – постоянно активная мышца, потребляющая значительное количество энергии, которая запасается за счет окислительного фосфорилирования, катализируемого митохондриями. Чтобы обеспечить достаточное количество АТФ, необходимо значительное количество митохондрий, которые занимают около одной трети общего объема кардиомиоцитов. Ионы кальция играют центральную роль в контроле важнейших функций клеток сердечной мышцы, в том числе в регуляции сократительной активности кардиомиоцитов. Регуляция внутриклеточной концентрации свободного кальция ( $[Ca^{2+}]_i$ ) представляется определяющим фактором для процесса жизни и смерти кардиомиоцитов. При этом митохондрии выступают в качестве важнейшего сенсора кальциевого сигнала в кардиомиоцитах. Митохондриальное поглощение и освобождение ионов  $Ca^{2+}$  представляет основной механизм регуляции производства АТФ для удовлетворения энергетических потребностей кардиомиоцитов, но также является повреждающим фактором при перегрузке ионами кальция, окислительном стрессе, инициации гибели клеток.

Флавоноиды, вторичные метаболиты высших растений, не синтезируемые в животных тканях, обладают рядом важных биохимических и фармакологических свойств, демонстрируют многочисленные благоприятные эффекты как в экспериментах *in vivo*, так и *in vitro*, способны предотвращать развитие неврологических, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, диабета, токсических повреждений печени и ряда других.

**Цель.** Выяснить механизмы регуляции флавоноидами (кверцетин, нарингин, нарингенин) кальций-зависимых процессов в митохондриях кардиомиоцитов и оценить возможность коррекции флавоноидами нарушений митохондрий кардиомиоцитов *in vivo* и нагрузке ионами кальция *in vitro*.

**Методы исследования.** *Выделение митохондрий сердца крысы.* Митохондрии кардиомиоцитов выделяли методом дифференциального центрифугирования. Использовали среду выделения, содержащую 0,25 М сахарозу, 0,025 М Трис-НСl, 0,00005 М ЭДТА и 0,1% БСА, рН 7,4. Изолированное сердце быстро переносили в охлажденный 0,9% раствор КСl (+4 °С) и тщательно отмывали от крови. Мышечную ткань взвешивали, измельчали ножницами на льду и гомогенизировали с помощью стеклянного гомогенизатора с тефлоновым пестиком в среде выделения при температуре +4 °С. Ядерную фракцию удаляли центрифугированием при 650 g (10 мин, +4 °С) (центрифуга Hermle Z 32 НК, Hermle Labortechnik GmbH, Германия). Митохондрии осаждали центрифугированием при 11 000 g (10 мин, +4 °С) и промывали в среде выделения.

*Структура и функциональные параметры изолированных митохондрий сердца крысы.* На митохондриях сердца крыс (5 мг/мл) воздействовали ионами  $\text{Ca}^{2+}$  (концентрация свободного  $\text{Ca}^{2+}$  = 550 мкМ), флавоноидом нарингином (200 мкМ), и ионами  $\text{Ca}^{2+}$  (550 мкМ) + нарингин (200 мкМ) в среде, содержащей 0,25 М сахарозы, 0,025 М Трис-НСl и 0,00005 М ЭДТА, рН 7,4, в течение 30 мин (25 °С) *in vitro*. Формирование пор высокой проницаемости митохондрий (МРТР) определяли по изменению оптической плотности суспензии митохондрий при 540 нм и 30 °С в среде, содержащей 0,12 М КСl, 0,02 М Трис-НСl, 0,002 М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и 0,0005 (или 0,00005) М ЭДТА, рН 7,4, как описано нами ранее. Изолированные митохондрии сердца (0,5 мг белка/мл) вносили в среду, содержащую субстрат (5 мМ сукцинат). Через 5 минут инкубации вносили ионы  $\text{Ca}^{2+}$  или флавоноид нарингин и измеряли скорость ( $\Delta D_{540}/\text{мин}$ ) терминальной фазы набухания. Мембранный потенциал митохондрий сердца определяли спектрофлуориметрически, используя положительно заряженный липофильный флуоресцентный зонд сафранин О (8 мкМ) в среде, содержащей 200 мМ сахарозы, 10 мМ Трис-НСl, 1 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 5 мМ  $\text{MgSO}_4$ , 0,00005 М ЭДТА, субстрат сукцинат 5 мМ, рН 7,4, 27 °С. Скорость потребления кислорода изолированными митохондриями (0,5 мг белка/мл) в отсутствие и в присутствии ионов кальция и флавоноидов регистрировали полярографически, используя электрод Кларка («Hansatech Instruments Limited», Великобритания), при постоянном легком перемешивании в среде 0,125 М КСl, 0,05 М сахарозы, 0,01 М Трис-НСl, 0,0025 М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0,005 М  $\text{MgSO}_4$ , рН 7,2, 25 °С.

**Результаты и их обсуждение.** Митохондриальный захват (и выброс) ионов  $\text{Ca}^{2+}$  регулирует ряд важнейших митохондриальных и клеточных

функций, нарушения кальциевого гомеостаза и избыточное накопление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  представляет один из важнейших повреждающих факторов. В среде, не содержащей ЭГТА, ионы экзогенного кальция (20-60 мкМ) дозозависимо индуцировали выраженные нарушения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов крыс, повышали гетерогенность популяции, увеличивали число набухших органелл со значительными изменениями и нарушенной нативной структурой внутренней мембраны, уменьшали число крист, увеличивали межкристные промежутки. Ультраструктурные нарушения в митохондриях сердца были связаны с индуцированным кальцием, открытием пор высокой проницаемости и деполяризацией мембраны. Малые концентрации свободных ионов экзогенного  $\text{Ca}^{2+}$  (40-250 нМ) дозозависимо уменьшали АДФ-зависимую скорость потребления кислорода  $V_3$  митохондриями сердца без существенного изменения эффективности потребления кислорода. Оцененное нами значение кажущейся константы Михаэлиса ( $K_m$ ) образования МРТР для митохондрий сердца оказалось равно  $350 \pm 50$  мкМ  $\text{Ca}^{2+}$ , что говорит о том, что чувствительность к ионам  $\text{Ca}^{2+}$  значительно ниже в случае открытия МРТР и значительно выше в случае торможения дыхания по сравнению с митохондриями печени. Воздействие на митохондрии сердца флавоноида нарингина (200 мкМ) увеличивало среднюю площадь сечения и периметр митохондрий, стимулировало набухание митохондрий и потерю мембранного потенциала (25-100 мкМ) в отсутствие  $\text{Ca}^{2+}$ , но частично предотвращало индуцированные ионами  $\text{Ca}^{2+}$  морфологические превращения (200 мкМ) в митохондриях, дозозависимо (10-75 мкМ) снижало скорость потребления кислорода  $V_3$  и  $V_2$  в отсутствие или в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Высокие концентрации нарингина (75 мкМ) ингибировали  $\text{Ca}^{2+}$ -стимулируемое открытие МРТР.

Длительное введение флавоноида нарингина (40 мг/кг) на фоне алкоголизации частично предотвращало развитие токсического эффекта этанола у крыс, восстанавливало параметры потребления кислорода митохондриями сердца (нормализовало коэффициенты фосфорилирования АДФ/О и дыхательного контроля  $V_3/V_2$ ), снижало скорость  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированного набухания митохондрий сердца, что отражает повышение устойчивости митохондрий сердца к воздействию ионов кальция.

**Выводы.** Результаты работы продемонстрировали высокий биохимический потенциал ряда растительных полифенолов как эффективных регуляторов митохондриальных процессов и корректоров митохондриальной дисфункции, связанной с нарушением кальциевого гомеостаза. Благоприятные эффекты флавоноидов могут быть связаны с прямым взаимодействием с мембраной и комплексами электрон-транспортной цепи митохондрий кардиомиоцитов, ионотропными свойствами флавоноидов.

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА T869C ГЕНА  
ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА  $\beta$ 1  
С УРОВНЕМ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА  $\beta$ 1  
И СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНЫМ СОСУДИСТЫМ ИНДЕКСОМ  
У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА  
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**Левкович Т.В.<sup>1</sup>, Пронько Т.П.<sup>1</sup>, Бабенко А.С.<sup>2</sup>, Горчакова О.В.<sup>1</sup>,  
Бородавко О.Н.<sup>3</sup>, Болтач А.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

**Введение.** Трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (ТФР $\beta$ 1) – белок, участвующий во многих биологических процессах, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние ТФР $\beta$ 1 на ремоделирование артерий и миокарда при артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнениях активно изучается последние десятилетия [2]. Ген ТФР $\beta$ 1 находится в 19 хромосоме. Полиморфизм T869C (rs1800470) гена ТФР $\beta$ 1, расположенный в сигнальной области первого экзона, приводит к замене лейцина на пролин в 10 кодоне и может влиять на экспрессию гена ТФР $\beta$ 1. В некоторых исследованиях выявлено, что носительство аллеля С ассоциировано с более низким содержанием ТФР $\beta$ 1, в то время как в других работах ассоциаций выявлено не было [1,3]. Частота встречаемости аллеля С варьируется от 22 до 62% в зависимости от популяции.

**Цель.** Определить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма T869C гена ТФР $\beta$ 1 и ассоциации полиморфизма T869C гена ТФР $\beta$ 1 с уровнем ТФР $\beta$ 1 и сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ) у лиц мужского пола с АГ.

**Материалы исследования.** Обследовано 204 мужчины в возрасте 30-49 лет, которые были разделены на группы (Г): Г1 составили 65 практически здоровых лиц, Г2 – 139 пациентов с АГ 1 и 2 степени. Выделение геномной ДНК выполнялось автоматическим методом системой Analytic Yena (Германия) и набором реагентов «S-Corb» (НПК «Синтол», РФ). Генотипирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции набором реагентов производства ОДО «Праймтех» (Республика Беларусь) на амплификаторе Real-Time CFX 96 touch (Bio Rad, США). Определение содержания ТФР $\beta$ 1 в плазме крови (в пг/мл) выполнено методом иммуноферментного анализа с помощью набора FineTest (Китай). Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) измерен на сфигмометре VaSera1500 (Fukuda, Япония). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0».

**Результаты и их обсуждение.** Распределение генотипов полиморфизма T869C соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга как для группы здоровых ( $\chi^2=2,04$ ;  $p=0,15$ ), так и для группы пациентов с АГ ( $\chi^2=0,18$ ;  $p=0,67$ ).

В Г1 генотип СС выявлен у 20 (30,8%) лиц, СТ – у 37 (56,9%), ТТ – у 8 (12,3%); частота встречаемости аллеля С составила 59,2%, аллеля Т – 40,8%. В Г2 генотип СС выявлен у 49 (35,2%) пациентов, СТ – у 65 (46,8%), ТТ – 25 (18,0%); частота встречаемости аллеля С составила 58,6%, аллеля Т – 41,4%. Не было выявлено различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов в Г1 и Г2 (точный критерий Фишера 0,99 и 0,41 соответственно).

Уровень ТФР $\beta$ 1 в Г1 и Г2 составил 482,1 [376,8; 806,7] и 491,9 [359,0; 829,1] соответственно,  $p=0,98$ .

В Г1 уровень ТФР $\beta$ 1 при носительстве генотипа СС составил 474,2 [281,9; 760,8], генотипа СТ – 497,3 [416,9; 684,2], генотипа ТТ – 467,2 [363,6; 1194,4] ( $h=0,92$ ,  $h=0,63$ ); при наличии аллеля С – 487,63 [384,7; 708,4], аллеля Т – 493,2 [404,2; 806,7],  $p=0,65$ . В Г2 содержание ТФР $\beta$ 1 при носительстве генотипа СС составило 607,4 [389,6; 846,7], генотипа СТ – 444,1 [359,2; 769,2], генотипа ТТ – 535,8 [353,4; 931,7],  $h=1,9$ ;  $p=0,39$ ; при наличии аллеля С – 490,7 [359,4; 828,3], аллеля Т – 456,2 [359,0; 778,3],  $p=0,7$ .

В Г1 уровень СЛСИ при носительстве генотипа СС составил 7,1 [6,9; 7,5], генотипа СТ – 6,9 [6,5; 7,2], генотипа ТТ – 6,5 [6,2; 6,8] ( $h=8,5$ ;  $h=0,01$ ). СЛСИ при носительстве генотипа СС был выше, чем при носительстве генотипа ТТ ( $p=0,01$ ). При наличии аллеля С СЛСИ составил 7,0 [6,5; 7,3], а аллеля Т – 6,8 [6,4; 7,2],  $p=0,13$ .

В Г2 содержание СЛСИ при носительстве генотипа СС составил 7,3 [6,7; 7,8], СТ – 7,2 [6,6; 7,9], ТТ – 7,2 [6,5; 7,9] ( $h=0,47$ ,  $p=0,79$ ); при наличии аллеля С – 7,2 [6,7; 7,8], аллеля Т – 7,2 [6,6; 7,9],  $p=0,7$ .

#### **Выводы:**

1. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма T869C сопоставима у практически здоровых лиц и у пациентов с АГ.

2. Содержание ТФР $\beta$ 1 в плазме крови не отличалось при носительстве различных генотипов и аллелей полиморфизма T869C гена ТФР $\beta$ 1.

3. У практически здоровых лиц при носительстве генотипа СС СЛСИ выше, чем при носительстве генотипа ТТ, в то время как у пациентов с АГ таких различий выявлено не было.

Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ в рамках научного проекта М23-078.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Брусенцов Д.А., Никулина С.Ю., Шестерня П.А. и др. Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена трансформирующего ростового фактора  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) с тяжестью коронарного атеросклероза // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №10. – С. 43-47.

2. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. и др. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора  $\beta$  и иммунопатология // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 2 (54). – С. 206-216.

3. Peng L., Li P., Chen J., Yan et al. Association between transforming growth factor-beta 1 T869C polymorphism and ischemic stroke: a meta-analysis // PloS one. – Vol. 8, №7. – e67738.

## СОДЕРЖАНИЕ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Лукша А. В., Гуляй И. Э.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Одной из причин развития артериальной гипертензии признается участие газообразных внутриклеточных сигнальных молекул – газотрансмиттеров, которые осуществляют межклеточную и внутриклеточную регуляцию различных функций организма [1, 2, 3]. Недавно, наряду с NO и CO, к семейству газотрансмиттеров отнесен эндогенный сероводород ( $H_2S$ ) [3].

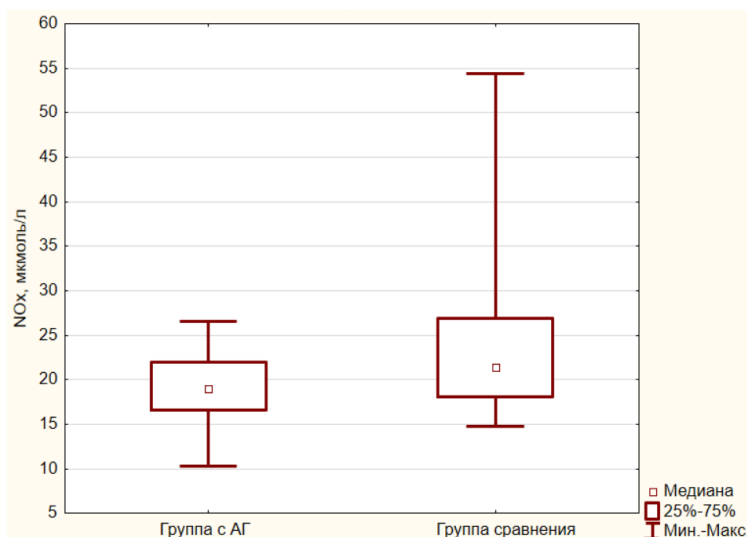
**Цель.** Определить содержание газотрансмиттеров (NO,  $H_2S$ ) в плазме крови у детей с артериальной гипертензией.

**Методы исследования.** Обследован 81 пациент в возрасте от 14 до 18 лет. По результатам суточного мониторирования артериального давления ( $n=51$ ) сформирована основная группа, включающая детей с артериальной гипертензией, группу сравнения составили 30 здоровых детей.

Уровень стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов, NOx) в плазме крови оценивали спектрофотометрическим методом по суммарному уровню нитрат/нитритов по общепринятой методике [Bryan N. S., 2007]. Уровень эндогенного сероводорода – спектрофотометрическим методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N, N-диметил-парафенилендиамина солянокислого [Norris Eric J., 2011].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

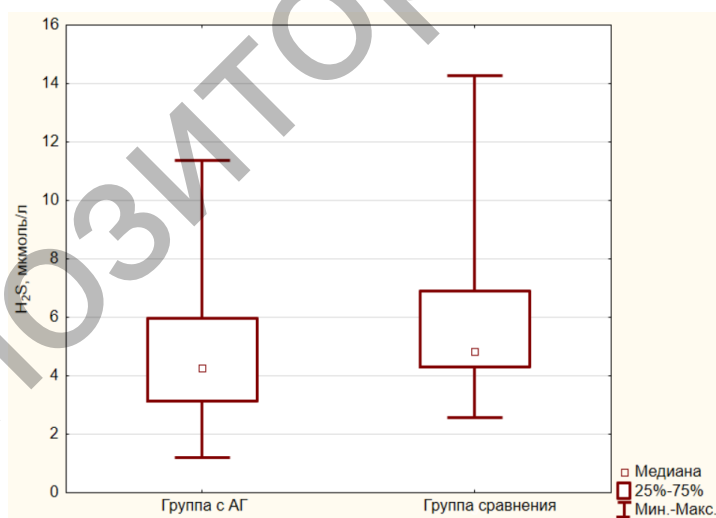
**Результаты и их обсуждение.** Уровень нитратов / нитритов у детей с артериальной гипертензией составил 20,25 (16,87; 22,30) мкмоль/л, среди здоровых детей – 21,39 (18,03; 26,89) мкмоль/л (рисунок 1).



**Рисунок 1 – Уровень NOx в плазме крови у детей**

При сравнительном анализе содержания плазменного уровня стабильных метаболитов оксида азота у пациентов в зависимости от сформированных групп, установлены статистически значимые различия между здоровыми детьми и детьми с верифицированным диагнозом артериальной гипертензии (21,39 и 20,25 мкмоль/л;  $p=0,04$ ).

При определении уровня эндогенного сероводорода в плазме крови, медиана  $H_2S$  у детей с артериальной гипертензией составила 4,26 (3,13; 5,97) мкмоль/л, среди здоровых детей – 4,83 (4,34; 6,89) мкмоль/л (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Уровень эндогенного  $H_2S$  в плазме крови у детей**

Установлено, что у детей с артериальной гипертензией уровень эндогенного  $H_2S$  был статистически ниже по сравнению с группой здоровых детей ( $p=0,02$ ), что подтверждает факт, что снижение синтеза  $H_2S$  – причина сосудистой дисфункции и прогрессирования артериальной гипертензии.

**Выводы.** Уровень эндогенного H<sub>2</sub>S в плазме крови у детей с артериальной значительно ниже по отношению к группе сравнения.

Уровень стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови у детей с артериальной гипертензией статистически ниже по сравнению со здоровыми детьми.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук В.В. Роль кислородсвязывающих свойств крови и газотрансмиттеров в развитии оксидативных повреждений и гипоксических состояний // Новости медико-биологических наук. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 55–63

2. Du J., Yan H., Tang C. Endogenous H<sub>2</sub>S is involved in the development of spontaneous hypertension // Journal of Peking University. Health sciences. – 2003. – Vol. 35, № 1. – P. 102.

3. Lv B. et al. Hydrogen sulfide and vascular regulation – An update // J Adv Res. – 2020. – № 27. – P. 85–97.

## ОЦЕНКА ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА ПРИ КУРЕНИИ

Лянцевич М. Ю., Буйницкая А. В.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Несмотря на активную антитабачную политику, проводимую в нашей стране, на постоянной основе курят 27,9% жителей старше 16 лет. Распространенность курения в 2001–2010 годах снижалась, в 2010–2015 годах оставалась стабильной (30±2%). Однако с появлением электронных сигарет аудитория курящих значительно пополнилась за счет подростков, что связано с большой популярностью вэйпов среди молодежи. По результатам обширного исследования употребления табака, проведенного в Беларуси в 2021 году научно-практическим центром гигиены под координацией Министерства здравоохранения Республики Беларусь, отмечено, что более 15% школьников употребляют электронные сигареты. Данные национального репрезентативного опроса Global Youth Tobacco Survey в 39 школах Беларуси (опрошено 3493 учащихся) показывают, что число потребителей бездымного табака за пять лет среди подростков Беларуси выросло в три раза [1].

Табачный дым представляет собой смесь более чем 5000 химических веществ. Никотин, который формирует зависимость, также вызывает бронхokonстрикцию, а солевой никотин вэйпа намного токсичнее, чем табачный, из-за его высокой концентрации и солевых добавок [2]. При ингаляционном воздействии глицерин и пропиленгликоль могут

обезвоживать слизистую, повреждать механизмы мукоцилиарного клиренса, приводить к обструкции и воспалению дыхательных путей, эндотелиальной дисфункции [3]. Эти изменения способны нарушать реологические свойства сурфактанта, повышать поверхностное натяжение и приводить к коллапсу мелких бронхов, что в свою очередь изменяет вентиляционно-перфузионные отношения, сосудистый тонус и, следовательно, легочный газообмен [4]. Хотя электронные сигареты, как правило, менее вредны, чем традиционные сигареты, они обладают отчетливым негативным влиянием на кислородный статус, который усиливается при добавлении ароматизаторов и/или никотина [5]. В связи с неоднозначностью имеющихся результатов данная проблема требует дальнейшего изучения.

**Цель.** Исследовать влияние курения на показатели внешнего дыхания и кислородного гомеостаза.

**Методы исследования.** С добровольного согласия проведено анонимное онлайн анкетирование студентов 2 курса: 412 человек в возрастной группе 18-20 лет 2021-2022 год обучения (1 группа) и 437 человек в такой же возрастной группе 2022-2023 год обучения (2 группа) по отношению к вопросам курения обычных (ОС) и электронных (ЭС) сигарет. Для определения степени никотиновой зависимости использован тест Фагестрема. Дополнительно обследовано 87 юношей в возрасте 18-20 лет. Среди них выделены три группы: в первую вошли 25 некурящих студентов; во вторую – 30 курильщиков ЭС со стажем курения 1-2 года; в третью группу – 32 человека, употребляющих ОС с аналогичным стажем курения. С помощью автоматизированного многофункционального спирометра МАС-1 определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), максимальную вентиляцию легких (МВЛ). В режиме пульсоксиметрии определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и процентное содержание оксигемоглобина в артериальной крови (SpO<sub>2</sub>). Измеряли систолическое артериальное давление (АДсист.), диастолическое артериальное давление (АДдиаст.) и рассчитывали пульсовое АД (АДпульс.). Данные параметры измеряли в контрольной группе однократно, а у курильщиков до нагрузки курением и после выкуривания одной ЭС или ОС.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью прикладных программ «Excel» и «Statistica 10.0». Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У подавляющего большинства анкетированных в 1-й группе стаж курения до 2 лет – 62,3%, до 4 лет – 27,9% и у 9,8% студентов более 4 лет. У респондентов 2-й группы стаж курения до 2 лет – 66,0%, до 4 лет – 25,7% и у 8,3% студентов более 4 лет.

Анализ полученных данных позволил установить, что в 1-й группе 65% респондентов пробовали курить, а 37,4% студентов курят постоянно.

Во 2-й группе пробовали курить 61,6% респондентов, а 27,6% курят на постоянно основе ( $p=0,001$ ). В 1-й группе начали курение с обычной сигареты – 69,8% студентов, а с электронной – 20,9%. Уже через год во 2-й группе свое «знакомство» с сигаретой 65,4% студентов начали с ОС, а с ЭС – 34,6% ( $p=0,01$ ). Однако в настоящее время большинство курящих респондентов 1-й группы (46,8%) потребляют ЭС, 23,4% – ОС, а 29,8% являются двойными пользователями. Во 2-й группе 44,8% потребляют ЭС, 21,5% – ОС, а 33,7% являются двойными пользователями ( $p=0,049$ ). ЭС в 1-й группе предпочитают 54% девушек и 30% юношей, во 2-й группе – 59% девушек и 33% юношей.

При исследовании параметров внешнего дыхания установлено, что у контрольной группы студентов МВЛ составила  $102,82 \pm 5,13$ , а у использующих ЭС –  $91,64 \pm 6,79$  л/мин ( $p < 0,05$ ).  $SpO_2$  также достоверно была выше в контроле  $97,82 \pm 0,24\%$ , чем у курильщиков ЭС  $96,51 \pm 0,29\%$  ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий по частоте пульса и АД между контролем и потребителями ЭС не выявлено. При исходном сравнении показателей контрольной группы с курильщиками ОС установлено, что ЖЕЛ и ФЖЕЛ оказались выше у курильщиков:  $4,18 \pm 0,18$  л против  $4,83 \pm 0,29$  л ( $p < 0,05$ ) и  $4,52 \pm 0,19$  л против  $5,08 \pm 0,14$  л ( $p < 0,05$ ). В то же время МВЛ у контроля выше, чем у курильщиков ОС ( $102,82 \pm 5,13$  против  $89,0 \pm 6,41$  л/мин,  $p < 0,05$ ). Сатурация, как и в случае употребления ЭС, была ниже –  $96,68 \pm 0,36\%$  против  $97,82 \pm 0,24\%$  в контроле ( $p < 0,05$ ). У пользователей ОС исходно ЧСС  $85,0 \pm 2,4$  уд/мин была значительно выше, чем в контроле  $71,15 \pm 5,72$  уд/мин ( $p < 0,05$ ). Показатели АД при этом достоверно не отличались.

После нагрузки (выкуривание одной сигареты) у студентов с ЭС выявлено ухудшение кислородтранспортной функции крови,  $SpO_2$  снизилась еще более выражено и достигла значения  $95,25 \pm 0,71\%$  от исходного –  $96,51 \pm 0,29\%$  ( $p < 0,05$ ). Кроме того, отличия между исходным состоянием и после нагрузки ЭС по показателям сердечно-сосудистой системы стали еще более выраженными. ЧСС –  $79,87 \pm 2,17$  уд/мин, а после нагрузки –  $91,63 \pm 3,28$  уд/мин ( $p < 0,05$ ); АД сист. –  $122,35 \pm 1,62$  мм рт. ст., а после нагрузки –  $132,13 \pm 2,85$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ); АД диаст. исходное –  $72,15 \pm 1,96$  мм рт. ст., а после потребления ЭС –  $78,56 \pm 2,13$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

При сравнении исходных данных и показателей после нагрузки у курильщиков ОС установлено достоверное увеличение ЧСС с  $85,0 \pm 2,4$  уд/мин до  $95,32 \pm 2,55$  уд/мин ( $p < 0,05$ ) и АД сист. с  $123,11 \pm 1,66$  мм рт. ст. до  $133,37 \pm 3,25$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Таким образом, несмотря на небольшой стаж курения выявлено негативное влияние как обычных, так и электронных сигарет на показатели внешнего дыхания и кислородный статус. У курильщиков

обеих групп до нагрузки наблюдается тенденция к повышению ЧСС и артериального давления по сравнению с контролем, а после курения эти показатели повышаются достоверно.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пронина Т.Н., Сычик С.И., Петрова С.Ю. Распространенность курения электронных сигарет среди детей и подростков Беларуси // Профилактическая и клиническая медицина. – 2023. – № 3 (88). – С. 24–31.

2. Davis L.C., Sapey E., Thickett D.R. et al. Predicting the pulmonary effects of long-term e-cigarette use: are the clouds clearing? // Eur. Respir. Rev. – 2022. – Vol. 31, № 163. – P. 1–16.

3. Palazzolo D.L., Nelson J.M., Ely E.A. et al. The effects of electronic cigarette (ECIG)-generated aerosol and conventional cigarette smoke on the mucociliary transport velocity (MTV) using the bullfrog (*R. catesbiana*) palate paradigm // Front Physiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1023–1028.

4. Sosnowski T.R., Jabłczyńska K., Odziomek M. et al. Physicochemical studies of direct interactions between lung surfactant and components of electronic cigarettes liquid mixtures // Inhal. Toxicol. – 2018. – Vol. 30. – P. 159–168.

5. Worden C.P., Hicks K.B., Hackman T.G. et al. The toxicological effects of e-cigarette use in the upper airway: a scoping review // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2024. – P. 1–24.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИЗОСОМАЛЬНОГО АППАРАТА НЕЙРОНОВ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Максимович Н. Е., Бонь Е. И., Курочкина Е. Д.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Актуальность темы обусловлена лидирующими позициями цереброваскулярной патологии в структуре заболеваемости и смертности как во всем мире, так и в Республике Беларусь. Цереброваскулярные заболевания ишемического генеза имеют тенденцию к росту, омоложению, сопряжены с тяжелым клиническим течением, высокими показателями инвалидности и смертности [1, 2, 3].

**Цель.** Сравнительная характеристика лизосомального аппарата нейронов и прооксидантно-антиоксидантного состояния головного мозга крыс с церебральной ишемией различной степени тяжести.

**Методы исследования.** Эксперименты выполнены на 42 самцах беспородных белых крыс массой  $260 \pm 20$  г с соблюдением требований

Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей.

Моделирование ишемии головного мозга (ИГМ) осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг).

В исследованиях использованы модели ИГМ различной степени тяжести: частичной (ЧИГМ), субтотальной (СИГМ), ступенчатой субтотальной (ССИГМ) и тотальной (ТИГМ) ишемии головного мозга [2, 3].

Частичную ишемию головного мозга (ЧИГМ) моделировали путем перевязки одной ОСА справа.

Субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) моделировали путем одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий (ОСА).

Ступенчатую субтотальную ИГМ (ССИГМ) осуществляли путем последовательной перевязки обеих ОСА с интервалом 7 суток (подгруппа 1), 3-е суток (подгруппа 2) или 1 сутки (подгруппа 3).

Тотальную ишемию головного мозга (ТИГМ) моделировали путем декапитации животных.

Взятие материала осуществляли через 1 час после операции.

Выполнялись электронно-микроскопические исследования и изучение прооксидантно-антиоксидантного состояния головного мозга.

Так как в эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$  (тест Крускала-Уоллиса с поправкой Бонферони) [3].

Ультраструктура нейронов и состояние прооксидантно-оксидантного баланса при ЧИГМ в целом аналогична таковой в контрольной группе, что может быть обусловлено компенсацией кровотока по виллизиевому кругу. В цитоплазме нейронов крыс с СИГМ увеличивалось относительное количество лизосом на единицу площади цитоплазмы и их размеры, что отражает увеличение в них процессов аутофагии для удаления повышенного количества поврежденных мембран и органелл. При ТИГМ в цитоплазме нейронов наблюдались только единичные лизосомы, активность окислительного стресса также была крайне низкой из-за отсутствия кислорода.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных научных исследований установлена зависимость характера и степени изменений прооксидантно-оксидантного баланса (продуктов перекисного окисления липидов и показателей антиоксидантной защиты) и процессов аутофагии (количества и размеров лизосом) нейронов теменной коры и гиппокампа

головного мозга крыс от степени тяжести ишемии головного мозга спустя 1 час. Наибольшая активность окислительного стресса, а также увеличение количества и размеров лизосом отмечались при субтотальной ишемии головного мозга, моделируемой путем перевязки обеих общих сонных артерий (ОСА), наименьшие изменения – при его частичной ишемии, моделируемой путем односторонней перевязки ОСА. Активность окислительного стресса, а также активность аутофагии при ступенчатой субтотальной ишемии головного мозга зависели от времени между перевязками обеих ОСА, в частности наиболее выраженные изменения отмечались в 3-й подгруппе с интервалом между перевязками обеих ОСА 1 сутки, наименее выраженные – в 1-й подгруппе с интервалом между перевязками обеих ОСА 7 суток.

**Выводы.** Полученные результаты при их экстраполяции на человеческий организм могут быть использованы для оценки активности окислительного стресса и процессов аутофагии в развитии последствий и компенсаторных механизмов ишемии головного мозга различной степени тяжести, что важно для разработки пато- и саногенетической терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Дремза И.К. и др. Характеристика изменений показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса головного мозга крыс со ступенчатой субтотальной ишемией головного мозга // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 4.– С. 615–618.
2. Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. et al. Changes in the Organelles of Neurons in The Parietal Cortex and Hippocampus in Incomplete Cerebral Ischemia // International Journal of Stem cells and Medicine. – 2022. – Vol. 1(2). – P. 1–5.
3. Bon E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. et al. Violations of the Ultrastructure of Neurons in The Cerebral Cortex of Rats with Total Cerebral Ischemia // International Journal of Stem cells and Medicine. – 2022. – Vol. 1(2). – P. 1–9.

## **ВЛИЯНИЕ ОЗОНА НА СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНИЗМА**

**Меленец М. А., Волошко П. Э.**

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

Применение озона в медицине является одним из перспективных современных методов неспецифического воздействия на организм. Литературные данные свидетельствуют, что минорные дозы данного газа стимулируют адаптационные и защитно-компенсаторные системы организма, обуславливая широкий спектр его физиологических эффектов [3].

Окислительные свойства озона, приводящие к образованию свободных радикалов, и способность его вызывать гибель практически всех микроорганизмов являются основой его антибактериальных и противовирусных свойств. Озон также оказывает действие через улучшение кровообращения и способность к заживлению ран [3]. Применение озона способствует умеренной активации окислительных процессов, что и отражает его влияние на параметры функционального состояния организма.

Из-за своих окислительных свойств, которые приводят к образованию окисленных молекул (озонидов) из биомолекул, таких как липиды (образующие продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ)) и белки (окисление -SH-группы или тиолов), озон представляет опасность при его вдыхании. Поскольку легкие обогащены липидными поверхностно-активными веществами и даже вдыхание  $O_3$  низкой концентрации приводит к их разрушению, в следствии, чего нарушается легочная функция [4]. В частности,  $O_3$  даже в дозе около 2 ppm (2 мкг/мл) повреждает складчатую структуру легочного сурфактанта (SP-B), что приводит к нарушению дыхательного цикла. В связи с чем использование озона в качестве терапевтического средства ограничено несколькими путями введения, а именно парентеральной, внутримышечной и паравертебральной инъекциями инфузией аутологичной крови, ректальной инсуффляцией и местным лечением (озонированные вода и масло). Кроме того, дозы озона, используемые при медикаментозном лечении, должны находиться в пределах буферной способности общей антиоксидантной системы в плазме, в диапазоне 20-80 мкг/мл  $O_3$  и ниже 160 мкг/мл [4].

Контроль концентрации вводимого озона является ключевым аспектом озонотерапии, влияющим на ее безопасность и терапевтическую эффективность. Известно, что низкие концентрации озона не проявляют токсического действия, так как свободные радикалы нейтрализуются антиоксидантной системой защиты организма, тогда как высокие концентрации вызывают чрезмерное насыщение свободными радикалами – окислительный стресс, приводящий к токсическому эффекту. При дисбалансе между интенсивностью образования активных форм кислорода и активностью антиоксидантной системы защиты возникает опасность проявления токсического действия свободных радикалов на функциональное состояние организма [6].

Озон воздействует на антиоксидантную систему клеток. Это связано с его способностью увеличивать содержание перекиси водорода ( $H_2O_2$ ), альдегидов и ПОЛ. Это приводит к активации пути, связанного с ядерным фактором эритроида 2 (Nrf2), который стимулирует синтез супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатион-s-трансферазы, гемоксигеназы-1 и белка теплового шока-70 (HSP70). Обнаружено, что такой эффект способствует снижению окислительного стресса,

наблюдаемого при сахарном диабете, что способствует использованию озона в качестве альтернативной терапии при лечении данного заболевания и его осложнений.

Озон способствует нормализации кровообращения и улучшает доставку кислорода в ткани недостаточно кровоснабжаемым тканям, что было подтверждено на основе газового состава крови. Длительные исследования по измерению газов крови выявили снижение парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) в венозной крови с нормы (40 мм рт. ст.) до 20 мм рт. ст. и даже ниже. Это исследование показало, что в тканях, страдающих от недостаточности кровоснабжения, высвобождается больше кислорода [1].

Озон оптимизирует функционирование антиоксидантных систем в клетках. Озонида, образующиеся при взаимодействии озона с двойными связями жирных кислот, запускают прооксидантные клеточные процессы. Озон частично разрушает цепочки жирных кислот и приводит к образованию пероксидов. Мембрана эритроцитов становится более эластичной. Пероксиды проникают во внутриклеточное пространство и влияют на метаболизм эритроцитов. Озонотерапия усиливает гликолиз и уменьшает клеточный ацидоз. В исследованиях А. В. Дерюгиной и др. [5] было показано, что использование озонированной эритроцитарной массы в условиях кровопотери у экспериментальных животных сопровождается повышением электроотрицательности мембран эритроцитов, что ингибирует агрегацию, а также увеличением концентрации АТФ и 2,3-ДФГ, которое усиливает деформацию эритроцитов и высвобождение кислорода в тканях. Эти процессы влияют на гемодинамику и, следовательно, на перфузию тканей и улучшают ее.

Озон оказывает влияние на метаболизм эритроцитов. Установлено, что инкубация  $O_3$  в интервале доз 1-3 мг/л с эритроцитарной массой приводит к увеличению содержания АТФ и 2,3-ДФГ [2]. Улучшение оксигенации тканей, вызванное озоном, происходит за счет увеличения концентрации оксигемоглобина и стимуляции гликолиза. Это приводит к возрастанию образования энергии в форме АТФ, которая позволит эритроцитам улучшать доставку кислорода в ткани, находящиеся в более гипоксических условиях.

Таким образом, проведенный анализ научной литературы свидетельствует, что физиологическое действие  $O_3$  осуществляется через влияние на метаболические процессы организма, что способствует улучшению кислородтранспортной функции крови, умеренную активацию окислительных реакций ПОЛ с одновременным преобладанием антиоксидантной активности, активацию ферментных систем и восстановление энергетического потенциала клеток. Озонотерапия может быть использована для коррекции функционального состояния организма в условиях гипоксии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гулиева М.Г., Зейналова Э.И., Фигарова Н.А. Озонотерапия // Офтальмология. – 2010. – № 2. – С. 102–109.
2. Дерюгина А.В., Галкина Я.В., Симутис И.С. и др. Экспериментальное обоснование использования озона в трансфузионной терапии кровопотери у крыс // Изв. Уфим. науч. Центра РАН. – 2017. – № 1. – С. 41–45.
3. Конторщикова К.Н., Масленников О.В., Окрут И.Е. Озонотерапия в лечении больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 80–84.
4. Chirumbolo S., Valdenassi L. Tirelli U. et al. The oxygen-ozone adjunct medical treatment according to the protocols from the italian scientific society of oxygen-ozone therapy: how ozone applications in the blood can influence clinical therapy success via the modulation of cell biology and immunity // Biology. – 2023. – № 12. – P. 1–20.
5. Deryuginaa A.V., Boyarinovb G.A., Simutisc I.S. et al. Correction of Metabolic Indicators of Erythrocytes and Myocardium Structure with Ozonized Red Blood-Cell Mass // Cell and Tissue Biology. – 2021. – Vol. 12, № 3. – P. 207–212.
6. Meligy O.A., Elemam N.M., TalaatI.M. Ozone Therapy in Medicine and Dentistry: A Review of the Literature // Dentistry Journal. – 2023. – № 11. – P. 1–16.

## ЧАСТОТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ КРИОТЕРАПИИ

**Миклашевич О. С., Соловьев А. В.,  
Ковальчук А. А., Новосад В. В.**

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Для терапии гипоскических состояний достаточно успешно используется криотерапия. Эффект данного метода основан на том, что под воздействием холода происходит стимуляция различных систем организма, которая запускает в организме человека механизмы самотестирования и коррекции, стимулирует улучшение обменных процессов, ускоряет процесс лечения, широко применяется как универсальное средство профилактики ряда заболеваний, происходит активизация его резервных возможностей, иммунной системы, улучшение показателей физической работоспособности. Чтобы избежать переохлаждения, организм мобилизует все свои ресурсы [6]. Влияние холода на организм таково, что в кровеносных сосудах кожи и подкожной клетчатки сначала происходит резкий спазм, а потом сосуды постепенно расширяются, и благодаря такому резонансу усиливается теплообразование в организме,

улучшается отток венозной крови, стимулируется питание тканей и внутренних органов. Такое свойство организма обусловлено сохранением его теплового баланса. Это способствует резкому улучшению иммунитета и состояния организма. После курса криотерапии также регистрируются признаки оптимизации функционального состояния центральной нервной системы, в частности в виде увеличения частоты нормальных вариантов синхронизации ритмов головного мозга [2].

**Цель.** Оценить частотные характеристики биоэлектрической активности головного мозга при проведении курса криотерапии.

**Методы исследования.** В исследовании приняли участие студенты медицинского вуза в возрасте 20-23 лет ( $n=17$ ), которые давали добровольное согласие для его осуществления в соответствии с рекомендациями и решением Комитета по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Курс криотерапии составил 10 процедур ежедневно. Низкотемпературное воздействие осуществлялось при помощи криокамеры «Криомед 20/150-01» (ООО «Мед-Крионика», Россия) в следующем режиме: время действия составляло 120 секунд, при первом сеансе температура среды имеет значение  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  с последующим ее снижением на  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Для регистрации биоэлектрической активности мозга использовали энцефалограф «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» в модификации «Мини» («Медиком МТД ООО НПКФ, Россия), который позволяет определять показатели биоэлектрической активности в различных ее областях головного мозга. Использовали 8 канальную запись ЭЭГ (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2) с применением схемы расположения электродов по общепринятой системе «10-20%», рекомендованной Международной федерацией клинических нейрофизиологов (IFCN), в стандартных отведениях, включающих основные зоны правого и левого полушарий головного мозга. В качестве референтных использовали ушные электроды. Осуществлялось измерение частоты следующих ритмов:  $\delta$  (0,5-4 Гц),  $\beta$  (14-30 Гц),  $\alpha$  (8-14 Гц) и  $\theta$  (4-6 Гц) [Омельченко]. Для обработки использовали безартефактные участки ЭЭГ. Для количественной оценки спектра ЭЭГ в каждом частотном диапазоне проводили усредненную для каждого испытуемого оценку средних значений доминирующих частот (Гц).

Проводилась фоновая запись электроэнцефалограммы (в течение 5 минут) в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в условиях сенсорной депривации (при ровном дыхании, без глубоких вдохов, кашля и сглатываний), при температуре  $+22\text{ }^{\circ}\text{C}$  окружающей среды в затемненном помещении и полной тишине. При выполнении данной процедуры соблюдались «Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги по проведению

рутинной ЭЭГ». Электроэнцефалографию проводили до курса криотерапии, сразу после курса и через 15 суток после его завершения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Statistica 10.0». Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме (25%; 75%)). Пороговым значением уровня статистической значимости принято значение 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В нашем исследовании средние значения частоты  $\beta$ 1-активности увеличились слева в затылочном (O1) отделе головного мозга с 17,33 [13,43; 21] до 17,82 [16,6; 20,51] Гц ( $p < 0,05$ ), а  $\beta$ 2-активность – слева в центральной (C3) области с 31,74 [29,05; 32,71] до 26,86 [24,41; 31,01] Гц после курса криотерапевтического воздействия. Через 15 суток после проведения курса криотерапии изменения наблюдались по следующим показателям: по частоте  $\theta$ -ритма в лобной доле (F3) в левом полушарии головного мозга с 4,39 [4,15; 6,84] до 5,86 [4,39; 6,59] Гц и по  $\beta$ 1-ритму теменной области (P3) левого полушария с 14,4 [13,18; 18,31] до 19,04 [15,87; 21] Гц ( $p < 0,05$ ).

Общее охлаждение, как правило, повышает активность парасимпатической и симпатической нервной системы, опосредуется корково-подкорковыми путями, которые включают префронтальную кору, переднюю поясную кору, островок, гипоталамус и ствол мозга, что приводит к преобладанию парасимпатической нервной системы. Тогда как сниженная активация префронтальной коры сопровождается увеличением симпатической активности [5].

Согласно исследованиям А. Н. Ишекова, у участников арктической экспедиции значения биоэлектрической активности головного мозга были увеличены, что, вероятно, обусловлено нахождением в экстремальных условиях холода [4]. Данные показатели в основном регистрировались в лобных и теменных отведениях. В структуре ЭЭГ преобладала активность  $\alpha$ - и  $\delta$ -ритмов. Это может быть связано либо с увеличением пейсмейкерной активности нейронов таламуса, либо со снижением тонуса коры, а также наблюдается при повышении энергозатрат со стороны отделов головного мозга. К концу экспедиции в условиях холода отмечалось усиление биоэлектрической активности головного мозга в затылочных, теменных и височных отведениях. В структуре ЭЭГ также отмечался рост активности  $\beta$ - и  $\theta$ -ритмов, что характерно для усиления целенаправленной мозговой деятельности и/или активации адаптационно-приспособительных механизмов.

В исследовании Д. Б. Демина была проведена оценка влияния уровня гипотермии на характер изменения параметров ЭЭГ при экспериментальном общем охлаждении организма человека. Согласно его данным (после разделения исследуемых на две группы по значению медианы температуры тела в общей выборке во время охлаждения) изменение

амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ при охлаждении проявлялась усилением активности подкорковых регуляторных механизмов (значимое увеличение  $\theta$ -активности). При этом у лиц с более сильным уровнем гипотермии было выявлено усиление  $\alpha$ -активности, а у лиц со слабым уровнем гипотермии наблюдали снижение в 73% случаев, что демонстрирует десинхронизацию основного ритма [3].

Наблюдались частотные различия между полушариями после курса криотерапии только по  $\beta$ 1-ритму в лобной области головного мозга исследуемых.

**Выводы.** Таким образом, курс криотерапии изменяет частотные характеристики биоэлектрической активности головного мозга, а через 15 суток это эффект сохраняется.

Средние значения частоты  $\beta$ 1-активности увеличились слева в затылочном отделе головного мозга, а  $\beta$ 2-активность – слева в центральной области головного мозга. Через 15 суток после проведения курса криотерапии достоверные различия наблюдались по следующим показателям: по частоте  $\theta$ -ритма в лобной доле в левом полушарии головного мозга с и по  $\beta$ 1-ритму теменной области левого полушария. Достоверные частотные различия между полушариями наблюдались после курса криотерапии только по  $\beta$ 1-ритму в лобной области головного мозга исследуемых.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дархан Е., Миникаев А.Ф., Соколова Е.В. и др. Анализ влияния криотерапии на различные толщины кожного покрова с использованием численного моделирования // Вестник Международной академии холода. – 2018. – № 4. – С. 35–42.
2. Деваев Н.П. Влияние экзаменационного стресса на регуляцию сердечного ритма и биоэлектрическую активность головного мозга у студенток // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2010. – № 2-2. – С. 622–626.
3. Демин Д.Б. Значимость уровня гипотермии в нейрофизиологических реакциях организма человека на экспериментальное общее охлаждение // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2020. – Т. 54, № 5. – С. 57–64.
4. Ишеков А.Н. Показатели энцефалографии у моряков и студентов в динамике арктического рейса // Морская медицина. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 55–62.
5. Кривоногова Е.В., Демин Д.Б., Кривоногова О.В. и др. Варианты изменения показателей сердечно-сосудистой системы и биоэлектрической активности головного мозга в ответ на холод у молодых людей // Экология человека. – 2020. – № 11. – С. 20–26.
6. Никитенко П.И., Гордейчук Т.В., Табунов С.Н. Исследование влияния криотерапии на физиологические особенности человека // Новости медико-биологических наук. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 62–65.

## РЕАКТИВНОСТЬ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ К НАПРЯЖЕНИЮ СДВИГА У ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗОЙ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

Милош Т. С., Александрович А. С., Гуляй И.Э.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Менопауза рассматривается как гендерный фактор риска сердечно-сосудистых (СС) заболеваний, составляя ежегодно 35% смертей среди женщин в развитых и развивающихся странах, что более чем в 13 раз превышает частоту смертей от рака молочной железы и всех видов рака [6]. Последствия хирургической менопаузы (ХМП) значительно тяжелее в сравнении с естественной в связи с развитием постовариэктомиического синдрома, который приводит к возрастанию риска развития атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) у 50% женщин, включая летальность от ишемической болезни сердца или ишемического инсульта у каждой второй [3, 5]. Причиной СС нарушений может быть патология эндотелиоцитов и тонуса сосудов. Малоисследованными в период МП являются особенности эндотелий-зависимой вазодилатации [2].

**Цель.** Оценить чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у женщин с менопаузой разного генеза.

**Методы исследования.** Обследованы 30 пациенток с естественной менопаузой (ЕМП) – 1-я основная группа и 30 прооперированных женщин – 2-я основная группа с сохраненным менструальным циклом, перенесших тотальную овариэктомию (ТО) изолированно либо в сочетании с гистерэктомией по поводу лейомиомы матки, эндометриоза, опухолевидных образований яичников, либо их перекрута через 6 месяцев.

Контрольную группу составили 30 неоперированных женщин в возрасте 45-55 лет, наличие менструаций.

Критерии включения: возраст 45-55 лет, ЕМП, ХМП более 6 месяцев, информированное согласие пациенток. Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия 3-й степени по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999.

Сосудодвигательную функцию эндотелия (СДФЭ) исследовали по особенностям чувствительности плечевой артерии (ПА) к напряжению сдвига на эндотелии ( $t$ ) с помощью ультразвукового исследования системы GE Voluson730 EXPERT (США) [1, 4]. Для исследования ПА лоцировалась на правой верхней конечности в продольном сечении на 2-10 см выше локтевого сгиба. Ее диаметр ( $D_0$ ) измеряли от передней до задней линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки сосуда, скорость артериального кровотока ( $V_0$ ), максимальную систоли-

ческую ( $V_{max}$ ) и конечно-диастолическую скорость кровотока, систоло-диастолическое соотношение ( $S/D$ ), пульсационный индекс ( $Pi$ ), индекс резистентности ( $Ri$ ).

Пациентке аускультативным способом измеряют АД: для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывают манжету сфигмоманометра (выше места локации ПА) и на 5 минут накачивают ее до давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15-20 секунд измеряют  $V_1$  в ПА и в течение 60 с измеряют диаметр  $D_1$  ПА.

Изменения диаметра сосуда ( $\%D = \Delta D/D_0 \times 100\%$ ) и скорости кровотока ( $\%\Delta V = \Delta V_{max}/V_{max0} \times 100\%$ ) при реактивной гиперемии определяли в процентном отношении к исходной величине.

Для сравнения результатов исследования функции эндотелия используют параметр напряжения сдвига на эндотелии. Вычисляют исходное напряжение сдвига  $t_0$  и напряжение сдвига при РГ –  $t_1$  по формулам  $t_0 = 4\eta V_0/D_0$  и  $t_1 = 4\eta V_1/D_1$ , где  $\eta$  – вязкость крови (0,05 Пз),  $V_0$  – максимальная скорость кровотока в покое,  $V_1$  – максимальная скорость кровотока при РГ,  $D_0$  – диаметр ПА в покое,  $D_1$  – диаметр ПА при РГ.

Затем высчитывали изменение напряжения сдвига при реактивной гиперемии ( $\Delta t = t_1 - t_0$ ) и изменение диаметра ПА ( $\Delta D = D_1 - D_0$ ).

Далее оценивают СДФЭ при проведении пробы с РГ, рассчитывают коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии – способность к дилатации ( $K$ ) или коэффициент дисфункции, выраженный в единицах, по формуле:  $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta t/t_0)$ , где  $\Delta D$  – изменение диаметра ПА;  $D_0$  – исходный диаметр ПА;  $\Delta t$  – изменение напряжения сдвига при соответствующем ему изменении диаметра ПА;  $t_0$  – исходное напряжения сдвига при соответствующем ему исходном диаметре ПА.

Критериями вазомоторной дисфункции эндотелия являются: отсутствие прироста диаметра ПА в ответ на РГ больше чем на 10% либо появление парадоксальной вазоконстрикции; снижение коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига ниже 0,59.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 10» и RStudio, статистическая значимость 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** При оценке СДФЭ при проведении пробы с РГ установлено, что различий исходного диаметра ПА, исходной скорости кровотока,  $S/D$ ,  $Pi$ ,  $Ri$  и уровню  $t$  при соответствующем ему исходном диаметре ПА между здоровыми участницами и женщинами с ЕМП или прооперированными не выявлено.

У женщин с ХМП после РГ диаметр ПА уменьшился на 9,1% ( $p < 0,001$ ), снизились скорость кровотока на 8,8% ( $p < 0,05$ ) и индекс РГ 17,6 усл. ед. ( $p < 0,05$ ), при этом процент снижения РГ составил 26,5% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольными участницами. Кроме того, у про-

оперированных пациенток в ходе проведения этой пробы снизились уровень  $t$  при соответствующем ему диаметре ПА на 6,3% ниже ( $p < 0,05$ ), чем у интактных женщин. Более значимо был изменен у женщин с ТО коэффициент способности к дилатации –  $K$  (определяет чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелии) со снижением в 6,3 раза в сравнении с контролем. Эта величина указывает насколько идеальна регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда.

У пациенток с ЕМП после РГ диаметр ПА уменьшился на 7,9% ( $p < 0,05$ ), скорость кровотока имела тенденцию к повышению лишь на 3,4% ( $p > 0,05$ ). Указанный  $K$  у этих пациенток в 1,4 раза меньше ( $p < 0,05$ ), чем у контрольных женщин 0,44 (0,29; 0,75), свидетельствуя о сниженной регуляции диаметра ПА по напряжению сдвига.

Наряду с этим у участниц с ЕМП уровень  $K$  снизился на 4,5% в сравнении с контрольными участницами ( $p < 0,05$ ) и стремился к снижению в сравнении с пациентками с ТО ( $p > 0,05$ ).

Выявлено, что у женщин с ТО показатель напряжения сдвига  $t_0$  положительно коррелировал с максимальной скоростью кровотока исходной –  $V_{\max 0}$  ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,952$ ) и после реактивной гиперемии  $V_{\max 1}$  ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,719$ ) и диаметром ПА исходным –  $D_{0\text{исх}}$  ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,790$ ). При этом  $V_{\max 0}$  положительно коррелировал с  $D_{0\text{исх}}$  ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,898$ ).

У пациенток с ЕМП показатель изменения напряжения сдвига  $\Delta t$  положительно коррелировал с показателем способности к дилатации ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,489$ ) и отрицательно коррелировал с  $D_{0\text{исх}}$  ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,532$ ).

**Выводы.** Итак, изменения в чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии служат доказательством формирования дисфункции эндотелия у женщин в климактерии разного генеза. В условиях естественной или оперативной менопаузы происходит ухудшение вазорегулирующей функции сосудов в организме. Установленные изменения свидетельствуют о снижении сосудодвигательной функции эндотелия в большей степени среди прооперированных пациенток. Наиболее значимо среди женщин с ТО снизилась регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига, подтверждая более выраженное ухудшение релаксирующих свойств сосудов, что отягощает работу сердечно-сосудистой системы в этот период жизни. Поэтому необходимы активное наблюдение женщин в период менопаузы акушерами-гинекологами наряду с терапевтами или кардиологами, разработка профилактики и лечения нарушений сосудодвигательной функции эндотелия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого

разрешения у больных с артериальной гипертонией // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37–41.

2. Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 191–196.

3. Шабалова, О.В. Юренева С.В., Ермакова Е.И. и др. Хирургическая менопауза как фактор риска раннего развития коморбидных состояний у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 54–59.

4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111–1115.

5. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. et al. The Lancet women and cardiovascular disease // Commission: reducing the global burden by 2030. Lancet. – 2021. – Vol. 397 (10292). – P. 2385–2438.

6. World Heart Federation. Women & CVD // Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.

## **ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ИНТЕРАКТОМЕ РЕАКТИВНЫХ ВИДОВ, ИНТЕГРИРОВАННЫХ ГАЗОТРАНСМИТТЕРАМИ, РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЕЙ, МЕТАЛЛОПРОТЕИНАМИ ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Мойсеенок А. Г.<sup>1</sup>, Мотылевич Ж. В.<sup>1</sup>, Дешко М. С.<sup>2</sup>,  
Дешко Т. А.<sup>2</sup>, Титко О. В.<sup>1</sup>, Катковская И. Н.<sup>1</sup>,  
Черемисин А. С.<sup>1</sup>, Снежицкий В. А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

Активные формы кислорода, азота и серы (ROS, RNS, RSS), возникающие в результате поступления в кровоток газотрансмиттеров (CO<sub>2</sub>, NO, SH<sub>2</sub>) и окислительно-восстановительных процессов клеточных структур (преимущественно митохондрий), формируют внутри- и внеклеточный редокс-ландшафт, предполагающий не только одно- или двуэлектронные стадии окисления и восстановления, нитрозилирования, сульфирования или полисульфидирования биологически активных микро- и макромолекул, но и радикально-радикальное взаимодействие [6]. Общепринятое понятие окислительного стресса (ОС), ассоциированное с воздействием ROS на биохимическом и микроструктурном уровне, является только элементом, по всей вероятности важнейшим, в интерактоме

реактивных видов (Reactive Species Interactome-RSI), в целом, совмещающем понятие общего адаптационного синдрома Селье и ОС по представлению Сиса [4, 7]. Интерактивным показателем RSI, очевидно, является «редокс-код», содержащий информацию о доступности в энергопродуцирующих структурах восстанавливающих эквивалентов (НАДФН, НАДН), и энергетический статус клетки [4].

Как следует из многочисленных данных и наблюдений, высокочувствительными органами к RSI и ОС у высших животных и человека являются ЦНС и миокард. Основным механизмом развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) – окислительное повреждение биополимеров и структуры митохондрий и развивающаяся митохондриальная дисфункция. Действие ROS, возникающих в митохондриальной дыхательной цепи или в НАДФН-оксидазных реакциях (NOX 2,4, ксантиноксидаза, eNOS и др.), опосредовано модификацией тиолов цистеиновых остатков белков или окислением железосерных кластеров [Fe-S], а также S-глутатионилированием и S-нитрозилированием белков и пептидов. Клеточными сенсорами ROS являются ионные каналы, сигнальные пути, инициирующие системное воспаление, структурное ремоделирование, фиброз, апоптоз, дилатацию [2]. Процесс сульфидной регуляции, опосредованный H<sub>2</sub>S, трансформированного в RSS, функционально связан с системой NO биогенезом гемовых (Fe-содержащих) структур и системой антиоксидантов. Основная роль в этом принадлежит сульфагидратации (персульфурации) белков с образованием гидроперсульфидов и полисульфидов белков, несомненно, дефицитных при сердечно-сосудистой патологии. Это является предпосылкой дисрегуляции редокс-гомеостаза.

Вероятно, не только снижение H<sub>2</sub>S в кровообращении кардиологических пациентов является причиной нарушения RSI, но и сопутствующее падение биодоступности NO. Кардиопротекторный эффект сульфидов при реперфузионном синдроме очевиден, как и воздействие H<sub>2</sub>S на ангиогенез, обеспечение NO-сигналинга и торможение образования провоспалительных цитокинов [3]. При этом существенное место занимает взаимодействие сульфидов с [Fe-S]-кластерами в процессе восстановления нитрита в ксантиноксидазной реакции.

Наряду с модуляцией эффектов NO для RSS свойственно взаимодействие с металлопротеинами, ассоциированными с микроэлементами и интегрирующими более 30% протеома человека. В сущности, идет речь о патохимических аспектах металломики, в частности ключевых ферментах антиоксидантной защиты (Cu/Zn-СОД), ферредоксинах и железосерных белках с высоким восстановительным потенциалом. Обосновывается положение о функционировании кластеров [Fe-S] как основного сульфидного депо.

Высокая уязвимость [Fe-S] при ОС миокардиоцитов связывается с накоплением Fe и высоким уровнем образования ROS, лишь частично

нейтрализуемых системами глутатиона. Возможным компенсаторным механизмом может быть увеличение доступности  $H_2S$ , воздействующего на железо в гемоглобине и препятствующего инактивации эндотелиального NO [5].

Металлопротеины в антиоксидантной защите представлены СОД 1 или СОД3 (Cu или Zn), СОД2 (Mn) и обеспечивают клеточную и внеклеточную стабилизацию редокс-баланса. До 90% ROS генерируется в митохондриях (с таргетным воздействием на ДНК) и основным ограничивающим фактором является активность СОД2 (Mn). Гемсодержащая каталаза способна катализировать образование  $H_2S$ , например из тиоредоксина, что проявляется при реперфузионном синдроме на изолированном миокарде.

Таким образом, металломика миокарда является предметом повышенного внимания, поскольку недостаток и/или дисбаланс микроэлементов при ХСН очевиден. Развитие ХСН в процессе ремоделирования миокарда, вызванного перенесенным инфарктом, гипертонической гипертрофией или кардиомиопатией, опосредовано активацией матриксных металлопротеиназ (ММП). Это семейство ферментов, обладающих преимущественно коллагеназной активностью, разрушает внеклеточный матрикс, активируясь под влиянием провоспалительных цитокинов/хемокинов, и продуктов ОС, включая наиболее агрессивные формы IRS. Ферменты являются цинк- и кальций-зависимыми, причем участие цинка необходимо в протеолитической активности, а кальций обеспечивает активирование и стабильность белка. ММП играют ключевую роль в процессе ремоделирования миокарда и стабилизации атеросклеротической бляшки и получили распространение (в частности, ММП 2 и 9) как прогностические и диагностические маркеры в практической кардиологии.

Начиная с дефицита Fe и, вероятно, [Fe-S], в процессе развития ХСН формируется тотальная дисфункция металлопротеинов и прогрессирующее падение антиоксидантного потенциала миокардиоцитов. Это приводит к глубокому дисбалансу RSI, ремоделированию миокарда, падению его сократительной функции, фибротическим изменениям. По всей вероятности, в металлопротеомном исследовании при ХСН мы только в начале пути, поскольку недавние исследования перикардиальной жидкости пациентов с систолической дисфункцией выявили 154 металлопротеина (Zn-связывающего белка – 36,5%, Ca-связывающего белка – 32,2%, Fe-связывающего белка – 12,2%) и указывают на связь церулоплазмина и серотрансферина с ферроптозом [1].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Khan N., Ullah J., Hashmi S. et al., Dysregulation of metalloproteins in ischemic heart disease patients with systolic dysfunction // Int J Biol Macromol. – 2023. – Vol. 232. – P. 123435.

1. Goette A., Lendeckel U. Atrial cardiomyopathy: pathophysiology and clinical consequences // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – P. 1–21.
2. Ling K., Zhou W., Guo Y. et al. H<sub>2</sub>S attenuates oxidative stress via Nrf2/NF-κB signaling to regulate restenosis after percutaneous transluminal angioplasty // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2021. – Vol. 246, № 2. – P. 226–239.
3. Jones D.P., Sies H. The redox code // *Antioxid Redox Signal*. – 2015. – Vol. 23. – P.734–746.
4. Vitvitsky V., Yadav P.K., An S. et al. Structural and Mechanistic Insights into Hemoglobin-catalyzed Hydrogen Sulfide Oxidation and the Fate of Polysulfide Products // *J. Biol. Chem*. – 2017. – Vol. 292, № 13. – P. 5584–5592.
5. Santolini J., Wootton S.F., Jackson A.A. et al. The redox architecture of physiological function // *Curr Opin Physiol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 34–47.
6. Cortese-Krott M.M., Koning A., Kuhnle G.G.C. et al. The reactive species interactome: evolutionary emergence, biological significance, and opportunities for redox metabolomics and personalized medicine // *Antioxid Redox Signal*. – 2017. – Vol. 27. – P. 684–712.

## **ТРАНСПОРТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

**Муравьев А. В.<sup>1</sup>, Тихомирова И. А.<sup>1</sup>, Волкова Е. Л.<sup>1</sup>,  
Замышляев А. В.<sup>2</sup>, Приезжев А. В.<sup>3</sup>, Луговцов А. Е.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Ярославский государственный педагогический университет

<sup>2</sup>Ярославский государственный медицинский университет  
Ярославль, Россия

<sup>3</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова  
Москва, Россия

**Введение.** Транспортный потенциал крови связан с объемной скоростью кровотока, которая существенно зависит от ее вязкости [4, 5]. Вязкость и величина обратная ей – текучесть крови определяется рядом факторов, в том числе деформируемостью эритроцитов [3]. При этом микрореологические свойства эритроцитов самым существенным образом влияют на тяжесть протекания сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Газовые медиаторы – эндогенно синтезируемые сигнальные молекулы (NO, CO и H<sub>2</sub>S) клетками сердечно-сосудистой системы, оказывают положительное влияние на деформируемость (ДЭ) и агрегацию эритроцитов (АЭ) [1].

**Цель.** Исследование изменений транспортного потенциала крови больных артериальной гипертонией (АГ) и диабетом второго типа (СД-2Т) при восстановлении деформируемости эритроцитов путем их инкубации с газотрансмиттерами (ГТ).

**Методы исследования.** Были сформированы три группы лиц: группа 1 – контроль, здоровые лица (n=18); группа 2 – больные АГ II степени (величина среднего артериального давления составила  $108,2 \pm 4,8$  мм рт. ст. (n=20) и группа 3 – больные СД-2Т (уровень глюкозы  $>8,0$  ммоль/л и HbA1c  $>7,9\%$ , n=20). Проведение исследования было одобрено местным этическим комитетом университета (протокол № 7 от 16.09.2023) и получено информированное согласие всех участников исследования. Взятие крови для исследования проводилось венопункцией в вакутайнеры с EDTA. Эритроциты отмывали в изотоническом растворе NaCl. Готовили их суспензии с гематокритом 40%, для измерения ее вязкости (ВС), а также для регистрации ДЭ. Кроме того, определяли вязкость крови (ВК), плазмы (ВП) и гематокрит (Hct). Для измерения вязкости цельной крови использовался ротационный вискозиметр Lamy Rheology RM100 CP1000 (Lamy Rheology Instruments, Франция), приобретенный в рамках Программы развития МГУ. Эффективность транспортной функции крови оценивали на основе отношения – Hct/ВК [6]. Для коррекции микрореологии эритроцитов больных лиц в опытах *in vitro* клетки инкубировали: 1) с донором NO, нитропруссидом натрия (НПН, 100 мкМ); 2) с донором H<sub>2</sub>S, гидросульфидом натрия (NaHS, 100 мкМ); 3) с двумя донорами одновременно «НПН+NaHS». Время инкубации, при 37 °С, составило 30 минут. После инкубации регистрировали ДЭ и ВС. В качестве контрольной пробы использовали суспензию эритроцитов с тем же Hct, без добавления препаратов. Полученные данные обрабатывали статистически с определением средней величины (M) и стандартного отклонения (σ). Уровень статистически значимых различий оценивали при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ . Проверку статистических гипотез о взаимосвязи данных осуществляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** Повышенная на 28-33% ( $p < 0,01$ ) вязкость крови при незначительных изменениях Hct (табл. 1) у больных АГ и СД-2Т сочеталась достоверным уменьшением транспортной эффективности крови в среднем на 22% ( $p < 0,05$ ).

Одной из причин прироста вязкости крови у больных, вероятно, является увеличение ВП на 18-29% (табл. 1). Это подтверждает положительная корреляция между ВК<sub>1</sub> и ВП. У больных АГ коэффициент корреляции был равен 0,62 ( $p < 0,01$ ), а в группе 3,  $r = 0,51$  ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем известно, что деформируемость эритроцитов положительно сказывается на текучести крови [2, 5]. Было найдено, что ВК<sub>1</sub> и ВК<sub>2</sub> заметно коррелировали с ВС (в группе 2,  $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ , а в группе 3 –  $r = 0,48$ , ( $p < 0,05$ )).

Таблица 1 – Различия реологических характеристик крови у здоровых лиц (группа контроля) и у больных АГ и СД-2Т (M±σ)

Показатели	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (АГ, n=20)	Группа 3 (СД-2Т, n=20)
ВК <sub>1</sub> , мПа·с	5,41±0,34	7,22±0,77**	6,93±0,56**
ВК <sub>2</sub> , мПа·с	18,78±1,76	27,4±4,14**	24,79±2,12**
ВП, мПа·с	1,98±0,13	2,56±0,18**	2,42±0,24**
Нст, %	41,95±1,57	43,4±1,89	41,77±2,02
Нст/ВК <sub>1</sub> , отн. ед.	7,74±0,14	6,01±0,42**	6,03±0,49**
ВС, мПа·с	4,59 ±0,62	5,09±0,68	5,18±0,49

Примечание – \*p<0,05; \*\*p<0,01 – различия статистически значимы относительно данных группы 1; АГ – артериальная гипертония; СД-2Т – сахарный диабет второго типа; ВК<sub>1</sub> – вязкость крови при высоких скоростях сдвига; ВК<sub>2</sub> – вязкость крови при низких скоростях сдвига; ВП – вязкость плазмы, ВС – вязкость суспензии эритроцитов; Нст/ВК<sub>1</sub> – показатель эффективности кислородтранспорта кровью [6].

Во всех трех группах наблюдений выявляется следующая картина корреляционных связей: индекс Нст/ВК<sub>1</sub> положительно и достоверно коррелировал с ДЭ (коэффициенты корреляции от 0,48 до 0,66, p<0,05). В свою очередь обнаружена положительная корреляция ДЭ с текучестью крови (коэффициенты корреляции от 0,51 до 0,78, p<0,05). При этом было установлено, что ДЭ была на 7% (p<0,01) снижена у больных АГ и на 9% (p<0,01) у пациентов с СД-2Т. Следовательно, восстановление ДЭ больных лиц до уровня здоровых могло бы повысить транспортный потенциал крови. Проведенное *in vitro* исследование показало, что после инкубации эритроцитов с НПН у лиц группы 2, прирост ДЭ составил 7% (с 1,89±0,04 до 2,00±0,04 отн. ед., p<0,01), NaHS повысил ДЭ на 9% (с 1,89±0,04 до 2,07±0,06 отн. ед., p<0,01). Более выраженный эффект наблюдался при совместном применении двух доноров ГТ («НПН+NaHS»), который достиг 12% (до 2,12±0,04, p<0,01). Кроме того, при инкубации суспензии эритроцитов (Нст=40%) с донорами ГТ наблюдали снижение ее вязкости на 10% (p<0,05) при отдельном применении указанных соединений, а при их совместном действии («НПН+NaHS»), ВС уменьшилась на 18% (p<0,05). Транспортный потенциал такой суспензии достоверно возрастал, пропорционально снижению ее вязкости. Это происходило благодаря положительным изменениям ДЭ, так как другие факторы были неизменными (задавались как параметры: гематокрит, вязкость суспензионной среды и напряжения сдвига).

**Выводы.** Таким образом, доноры газотрансмиттеров НРН и NaHS восстанавливают сниженную деформируемость эритроцитов у больных АГ и СД-2Т до уровня здоровых лиц.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Зинчук В.В. и др. Гемореологические параметры у лиц с разным уровнем обеспечения организма кислородом: влияние оксида азота и сульфида водорода на микрореологические характеристики эритроцитов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – Т. 4. С. 22–29.
2. Fu G.-X., Ji M., Han L.-Z. et al. Erythrocyte rheological properties but not whole blood and plasma viscosity are associated with severity of hypertension in older people // Z Gerontol Geriatr. – 2017. – Vol. 50, № 3. – P. 233–238.
3. Mohandas N., Gallagher P.G. Red cell membrane: Past, present, and future // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 10. – P. 3939–3948.
4. Pries A.R., Secomb T.W. Resistance to blood flow in vivo: from Poiseuille to the «in vivo viscosity law» // Biorheology. – 1997. – Vol. 34, № 4-5. – P. 369–373.
5. Pries A.R., Secomb T.W. Rheology of the microcirculation // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2003. – Vol. 29, № 3-4. – P. 143–148.
6. Stoltz J.F., Donner M., Muller S., Larcen A. Hemorheology in clinical practice. Introduction to the notion of hemorheologic profile // J Mal Vasc. – 1991. – Vol. 6. – P. 261–270.

### МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ОТСРОЧЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ

Нечипуренко Н. И.<sup>1</sup>, Сидорович Р. Р.<sup>1</sup>, Пашковская И. Д.<sup>1</sup>,  
Степанова Ю. И.<sup>2</sup>, Юдицкая В. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр  
неврологии и нейрохирургии

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической  
медицины Белорусского государственного медицинского университета  
Минск, Беларусь

**Введение.** Одним из осложнений, характерным для пациентов с разрывом артериальных аневризм (АА), является нарушение церебральной гемодинамики, которое впоследствии приводит к снижению энергетических процессов в структурах головного мозга, развитию окислительного стресса, что вызывает гипоксические и дегенеративные изменения в нервной ткани [1, 2]. Развившаяся отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ) после аневризматического внутричерепного кровоизлияния способствует ухудшению неврологического статуса пациентов, увеличению

случаев инвалидности и значительно повышает послеоперационную летальность.

**Цель.** Оценить особенности кислотно-основного состояния (КОС), кислородтранспортной функции крови (КТФК), ряда показателей окислительного стресса и вазорегуляции у пациентов с разрывом АА с установлением у них маркеров развития ОЦИ.

**Методы исследования.** В основную группу вошли 67 пациентов с ОЦИ в возрасте  $49,0 \pm 9,8$  лет, оперированные на 8-е (5; 11) сутки после разрыва АА; в группу сравнения – 24 человека без клинических и нейровизуализационных признаков ОЦИ в возрасте  $52,8 \pm 11,2$  лет, оперированные на 10-е (6; 13) сутки после разрыва аневризмы. Распределение пациентов по наличию или отсутствию ОЦИ проводили после выполнения микрохирургического клипирования аневризмы. У 11 (16%) пациентов основной группы при поступлении была диагностирована ОЦИ, развившаяся после разрыва АА. У остальных 84% пациентов этой группы ишемические события развились на 2-е либо 8-10-е сутки после клипирования АА и были подтверждены с помощью КТ- либо МРТ-методов нейровизуализации и (или) клинически. Лабораторные исследования проводили в первые сутки госпитализации пациентов в нейрохирургические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Забор образцов крови для исследования параметров КОС, КТФК, про-, антиоксидантной системы и вазорегулирующих метаболитов выполняли из кубитальной вены натошак. Определяли рН,  $\text{HCO}_3^-$ , АВЕ,  $\text{pCO}_2$ ,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{sO}_2$ , а также  $\text{p50} - \text{pO}_2$  крови при 50% насыщении гемоглобина кислородом на газоанализаторе ABL-800 FLEX («Radiometer»). Изучали концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П) и активность супероксиддисмутазы (СОД) спектрофотометрически. Концентрации стабильных продуктов обмена монооксида азота – нитратов/нитритов ( $\text{NO}_x$ ) выполняли с помощью реактива Грисса; содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке – методом твердофазного иммуноферментного анализа тест-набором «FineTest». Рассчитывали соотношение  $\text{NO}_x/\text{АПФ}$ .

Нормальные значения показателей получены у 26 здоровых лиц ( $49,4 \pm 14,6$  лет),  $p > 0,05$  относительно возраста пациентов. При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** При исследовании показателей КОС у пациентов с разрывом АА в 1-е сутки после госпитализации не установлены различия от данных здоровых лиц и между обеими группами, что характеризует стабильное состояние основных систем, поддерживающих гомеостатический баланс в организме. При оценке параметров КТФК в основной группе установлено повышение значения  $\text{p50}$  до  $28,0$  ( $26,3; 30,8$ ) мм рт. ст. ( $p = 0,05$ ) относительно группы сравнения, в которой

p50 составило 26,6 (26,4; 27,3), что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду и облегченном его транспорте в ткани головного мозга.

В обеих группах установлен дисбаланс показателей про-, антиоксидантной системы в сторону активации процессов перекисного окисления липидов, а также низкая концентрация NOx в крови. При сопоставлении с группой сравнения без ОЦИ выявлен сниженный уровень АПФ (U, p=0,049), обладающего вазоконстрикторными свойствами, а также достоверно более высокое значение соотношения NOx/АПФ (U, p=0,035) относительно основной группы (таблица 1). Это подтверждает сохранение в группе без ОЦИ физиологической обратной связи между выработкой NO и ангиотензина II, необходимой для нормальной вазорегуляторной функции.

Таблица 1 – Показатели про-, антиоксидантного состояния и вазорегулирующих метаболитов у пациентов обеих групп, Me (квартили)

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Здоровые лица
ТБК-П, мкмоль/л	2,38* (1,69; 3,31)	2,88* (1,92; 3,23)	1,66 (1,31; 1,85)
СОД, Е/мл	95,8* (80,5; 109,5)	95,5* (85,3; 117)	115,5 (105,5; 129)
Нитраты и нитриты (NOx), мкмоль/л	10,2* (8,8; 15,6)	12,4* (10,5; 16,5)	24,1 (19,4; 26,4)
АПФ, пг/л	109 (74,4; 121,1)	77,4*,** (64,4; 101,0)	107,2 (75,5; 128,4)
NOx/АПФ	0,13* (0,09; 0,17)	0,19** (0,11; 0,22)	0,22 (0,15; 0,32)

Примечание – \* достоверность различий при сравнении с данными здоровых лиц; \*\* – при сравнении данных между основной группой и группой сравнения

Для установления маркеров ОЦИ при разорвавшихся АА оценивали диагностическую эффективность лабораторных показателей у обследуемых пациентов с помощью построения характеристических кривых (ROC-анализ). К наиболее эффективным маркерам развития ОЦИ после разрыва АА и операции клипирования с достаточно высокой диагностической чувствительностью (ДЧ) и специфичностью (ДС) можно отнести p50 и АПФ (таблица 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что превышение порогового уровня концентрации в крови АПФ свыше 86,6 пг/л, а также превышение величины p50 свыше 27,4 мм рт. ст. у пациентов с разрывом

АА сопряжено с высокой вероятностью диагностики у них ОЦИ и позволяет провести коррекцию лечения с целью предупреждения развития ишемических осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 2 – Характеристика ROC-кривых диагностической эффективности определения лабораторных маркеров ОЦИ при разрыве АА

Маркер	Пациенты основной группы/группы сравнения				
	Пороговый уровень	ДЧ, %	ДС, %	Площадь по кривой (AUC)	p
p50, мм рт. ст.	27,4	75,5	79	0,80 (0,71;0,86)	0,000
АПФ, пг/л	86,6	87	87,5	0,92 (0,88;0,97)	0,000

### Выводы:

1. У пациентов с разорвавшимся АА и развитием ОЦИ в 1-е сутки госпитализации не обнаружено изменений параметров КОС, выявлены нарушения КТФК в виде повышения уровня p50, что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду и нарушении внутриклеточной утилизации кислорода, возникающее в том числе под действием активации прооксидантных реакций и дисбаланса вазоактивных метаболитов с преобладанием вазоконстрикторных реакций.

2. Установлены маркеры развития ОЦИ у пациентов с разрывом АА, такие как величина p50 и концентрация АПФ в крови, пороговые уровни которых имеют высокую чувствительность, специфичность, а значение AUC под ROC-кривой больше 0,8, что соответствует хорошему качеству диагностической модели.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В., Калинин А.А., Петриков С.С. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм // Неврологический журнал. – 2014. – № 5. – С. 4–11.
2. Starke R.M., Chalouhi N., Ali M.S. et al. The Role of Oxidative Stress in Cerebral Aneurysm Formation and Rupture // Curr Neurovasc Res. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 247–255.

# КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Новикова Л. Н.<sup>1</sup>, Пашкевич С. Г.<sup>2</sup>, Шанько Ю. Г.<sup>3</sup>,  
Босякова Е. В.<sup>1</sup>, Кривенко С. И.<sup>4</sup>, Гончаров В. В.<sup>5</sup>,  
Дедюля Н. И.<sup>4</sup>, Пархач Л. П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр  
неврологии и нейрохирургии

<sup>2</sup>Институт физиологии Национальной академии наук  
<sup>3</sup>5-я городская клиническая больница

<sup>4</sup>Минский научно-практический центр хирургии,  
трансплантологии и гематологии

<sup>5</sup>Городская клиническая больница скорой медицинской помощи  
Минск, Беларусь

**Введение.** Лечение черепной-мозговой травмы (ЧМТ) и ее отдаленных последствий является актуальной проблемой современной медицины. ЧМТ составляет около трети от числа всех травм, ежегодно во всем мире частота ЧМТ возрастает на 2% и более. Тяжелая ЧМТ, как правило, сопровождается рядом серьезных как внутричерепных, так и внечерепных осложнений, среди которых посттравматическая депрессия, прогрессирование нейродегенеративных, нейровоспалительных заболеваний, остеомиелит костей черепа, а также пневмония, острая сердечная недостаточность, нарушение работы внутренних органов, тромбоз легочной артерии и др. [1-3]. Учитывая затраты государства на лечение и реабилитацию пациентов с ЧМТ, а также на сопутствующие временную потерю трудоспособности и инвалидизацию, социально-экономическая значимость заболевания диктует поиск новых, обоснованных с точки зрения доказательной медицины способов лечения.

При ЧМТ выделяют первичное повреждение головного мозга, которое включает повреждение нейронов и глии, гематоэнцефалического барьера и проводящих путей. Вслед за первичным развивается вторичное повреждение мозга, определяющее тяжесть течения и последствия ЧМТ. Вторичное повреждение включает сложные патофизиологические механизмы, к основным звеньям которых относят ишемию, гипоксию, энергетический дефицит, реакцию воспаления с развитием цитокинового шторма и др. [1-3]. Так, например, вследствие снижения напряжения кислорода в нервной ткани, микроглия и астроциты поляризуются на фенотипы «M1/M2» и «A1/A2», соответственно оказывая или нейротоксическое, или нейропротекторное действие путем активации синтеза и высвобождения

сигнальных молекул, секреции внеклеточных везикул и формирования синцитиальных сетей, имеющих четкие различия в остром/подостром периодах, а также в хронической фазе развития ишемических повреждений. При длительной ишемической гипоксии происходит апоптоз олигодендроцитов, который влечет за собой повреждение белого вещества, что сопровождается проявлениями когнитивной дисфункции [4, 5].

В настоящее время с целью коррекции вторичного повреждения мозга при тяжелой ЧМТ применяют комплексную терапию, включающую мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (МСК). МСК обладают иммуномодулирующими и паракринными эффектами, а также способностью активировать выработку факторов роста и нейротрофинов, что направлено на активацию процессов восстановления нервной ткани [3-6].

**Цель.** Для лечения вторичного повреждения мозга у пациентов с тяжелой ЧМТ оценить эффективность комплексной терапии, включающей применение аллогенных (донорских) МСК, путем их эндоскопического интраназального введения.

**Методы исследования.** В исследовании 14 пациентам с тяжелой ЧМТ (основная группа) провели комплексную терапию с применением биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе аллогенных МСК. Средний возраст пациентов составил 44 (24÷69) года. Среди них: 11 мужчин, возраст – 46 (23÷69) лет, 3 женщины, возраст – 36,7 (24÷48) лет.

Группу сравнения (рандомизированного контроля) составили 14 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, диагнозу и тяжести состояния. В группе сравнения лечение проводили в соответствии с клиническими протоколами, в основной группе стандартное лечение дополнили БМКП.

БМКП получали в лаборатории клеточных биотехнологий МНПЦ ХТиГ (Беларусь, Минск). На первом этапе работы была обоснована оптимальная доза БМКП, которая составила  $40 \times 10^6$  клеток в 6 мл на одно введение. Далее был разработан и утвержден алгоритм применения БМКП. ЧМТ диагностировали клинически, верифицировали методами нейровизуализации (КТ/МРТ). В ходе работы использовали 47 доз БМКП из аллогенных МСК, содержащих при контроле качества по  $40 \times 10^6$  клеток, каждая. Пациентам основной группы БМКП вводили в условиях хирургической операционной с использованием эндоскопического зонда, в подслизистый слой полости носа, в условиях наркоза (эндотрахеально, внутривенно). Пациентов основной группы распределили следующим образом: восьми из них провели 4-кратное введение БМКП, трем – 3-кратное, еще трем пациентам провели по их согласию только 2-кратное введение. Таким образом, суммарная доза введения БМКП на одного пациента составила от  $80 \times 10^6$  до  $160 \times 10^6$  клеток. После курса лечения оценивали тяжесть общесоматического состояния, неврологический статус и уровень сознания по шкале комы Глазго (ШКГ). Кроме того, в динамике

анализировали результаты нейровизуализации, от момента поступления в стационар до выписки из стационара. При выписке оценку эффективности комплексной терапии проводили по шкале исходов Глазго (ШИГ). Вышеуказанные методы позволили оценить качество жизни пациентов с учетом социальной активности и остаточных психоневрологических нарушений.

**Результаты и их обсуждение.** В основной группе перед началом лечения уровень сознания по ШКГ составил 8,79 (5÷14) баллов. После курса лечения уровень сознания по ШКГ составил 11,04 (4÷15) балла. В группе сравнения уровень сознания по ШКГ перед началом лечения составил 8,73 (5÷14) баллов. После курса лечения уровень сознания составил 9,0 (6÷12) баллов. Следует отметить, что у 11 пациентов (78,0%) основной группы после каждого введения БМКП наблюдались улучшение общесоматического состояния и положительная динамика в неврологическом статусе. Кроме того, при оценке уровня сознания по ШКГ уже через 24 часа после первого введения БМКП была отмечена положительная динамика. За период нахождения в стационаре среди пациентов основной группы, которым провели 4-кратное введение БМКП (доза  $160 \times 10^6$  клеток), летальных исходов не зарегистрировано. В основной группе отмечен летальный исход в трех случаях, когда из-за отрицательной динамики введение БМКП ограничилось 2-кратным применением (общая доза клеток составила  $80 \times 10^6$ ). В группе сравнения в пяти случаях зарегистрированы летальные исходы, что отражает тяжесть течения ЧМТ. В основной группе на момент выписки из стационара эффективность комплексной терапии с применением БМКП на основе аллогенных МСК по ШИГ составила 2,93 (1÷4) балла. В группе сравнения оценка по ШИГ составила 2,15 (1÷3) балла.

**Выводы.** Таким образом, установленные в исследовании доза и кратность введения БМКП на основе аллогенных МСК позволили достичь оптимального контролируемого терапевтического эффекта. Кроме того, применение БМКП на основе аллогенных МСК путем его эндоскопического интраназального введения сопровождалось регрессом неврологического дефицита и степени инвалидизации у пациентов с тяжелой ЧМТ. Результаты работы являются обоснованием применения БМКП в комплексной терапии тяжелых ЧМТ для повышения эффективности стандартной терапии и улучшения качества жизни пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Amlerova Z., Chmelova M., Anderova M. et al. Reactive gliosis in traumatic brain injury: a comprehensive review // J. Front Cell Neurosci. – 2024. – P. 1–43.
2. Cox C., Baumgartner J., Harting M. et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for severe traumatic brain injury in children // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 68. – P. 588–600.

3. Green T., Carey S., Mannino G. et al. Sleep, inflammation, and hemodynamics in rodent models of traumatic brain injury // J. Front Neurosci. 2024. – P. 1–14.
4. Liu C. et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor enhances the neuroprotective effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in ischemic stroke // Neural Regen Res. – 2023. – Vol. 18, № 6. – P. 1286–1292.
5. Yu Y., Liao X., Xie X. et al. The role of neuroglial cells communication in ischemic stroke // Brain Res Bull. – 2024. – Vol. 209. – P. 1–7.
6. Yuan X. et al. Brain-derived neurotrophic factor is an important therapeutic factor in mesenchymal stem cell secretions for treatment of traumatic peripheral pelvic injuries front cell // Neurosci. – 2022. – Vol. 16. – P. 1–12.

## **ВЛИЯНИЕ НЕНЬЮТОНОВСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ НА ЕЕ ТЕКУЧЕСТЬ И ТРАНСПОРТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА КИСЛОРОДОМ**

**Остроумов Р. С., Михайлов П. А., Осетров И. А.,  
Петроченко Е. П., Муравьев А. В.**

Ярославский государственный педагогический университет  
Ярославль, Россия

**Введение.** Кровь рассматривается как неньютоновская жидкость при определенных условиях течения и, в частности, при низких скоростях сдвига (менее  $20 \text{ c}^{-1}$ ) [2]. При увеличении неньютоновских свойств транспортный потенциал крови снижается, что может уменьшать перфузию тканей [5]. С другой стороны, повышение деформируемости эритроцитов (ДЭ) снижет вязкость цельной крови и проявление ее неньютоновских свойств, что сочетается с более эффективной оксигенацией тканей [4]. Известно, что уровень максимального потребления кислорода (МПК) коррелирует с рядом реологических характеристик крови [3]. Следовательно, можно полагать, что при больших величинах МПК кровь отличается более высокой текучестью и транспортной эффективностью.

**Цель.** Исследование влияния неньютоновских свойств крови на ее текучесть и транспортный потенциал у лиц с разным уровнем обеспеченности организма кислородом.

**Методы исследования.** Из общей массы обследованных были отобраны лица: 1) с МПК меньше  $40 \text{ мл/кг/мин}$  (группа 1,  $n=20$ ); 2) с МПК в диапазоне от  $41$  до  $50 \text{ мл/кг/мин}$  (группа 2,  $n=20$ ) и 3) с МПК от  $51$  до  $65 \text{ O}_2/\text{кг/мин}$  (группа 3,  $n=20$ ).

Величину максимального потребления кислорода определяли при нагрузочном тестировании на велоэргометре Monark 928 E с помощью

метабологафа «Спиrolан-м» (модель ПТС-14П-01, Россия). Также измеряли вязкость крови при высоких ( $BK_1$ ) и низких ( $BK_2$ ) скоростях сдвига, вязкость плазмы (ВП), гематокрит (Hct), деформируемость (ДЭ) и агрегацию эритроцитов (АЭ). Важно дополнить, что вязкости крови и суспензий эритроцитов регистрировали при пяти величинах напряжения сдвига 1,80; 1,44; 1,08; 0,72 и 0,36 Н/м<sup>2</sup>). Для измерения вязкости цельной крови использовался ротационный вискозиметр Lamy Rheology RM100 CP1000 (Lamy Rheology Instruments, Франция), приобретенный в рамках Программы развития МГУ. При графическом построении зависимости вязкости от приложенного напряжения сдвига получали характерное регрессионное уравнение течения жидкости степенного закона:  $y=kx^n$  (Microsoft Excel, «точечная диаграмма»), где  $k$  – коэффициент консистенции жидкости – основной показатель величины неньютоновости и  $n$  – второй параметр неньютоновских свойств крови [1]. Реологическую эффективность транспорта кислорода оценивали отношением гематокрита/вязкость (Hct/ $\eta$ ).

Все числовые данные обрабатывали статистически с определением средней величины ( $M$ ) и статистической ошибки выборочной средней ( $m$ ). Значимость различий в исследуемых группах определяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. За уровень статистически значимых принимали изменения при  $p < 0,05$ . Для оценки линейных связей переменных использовали корреляцию Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** Если принять средние данные группы 1 в качестве системы отсчета, то у лиц группы 2 МПК было на 20% ( $p < 0,05$ ) больше. Различие этого показателя лиц группы 3 составило 41% ( $p < 0,01$ ). Что касается реологических свойств крови, то у лиц группы 2 вязкость крови при разных скоростях сдвига была на 6-12% ниже, чем в группе 1, у лиц группы 3 эта разница достигла 14-22%. Индекс Hct/ $BK_1$  в группах 2 и 3 (относительно группы 1) был соответственно на 7% и 16% ( $p < 0,05$ ) больше. При моделировании вязкого течения крови в трех группах (рис. 1 а, б, в) было установлено, что оно хорошо описывается моделью неньютоновской жидкости степенного закона  $y=ax^n$ , [2]. При этом у лиц 2-й и 3-й групп степень неньютоновости крови была менее выражена.

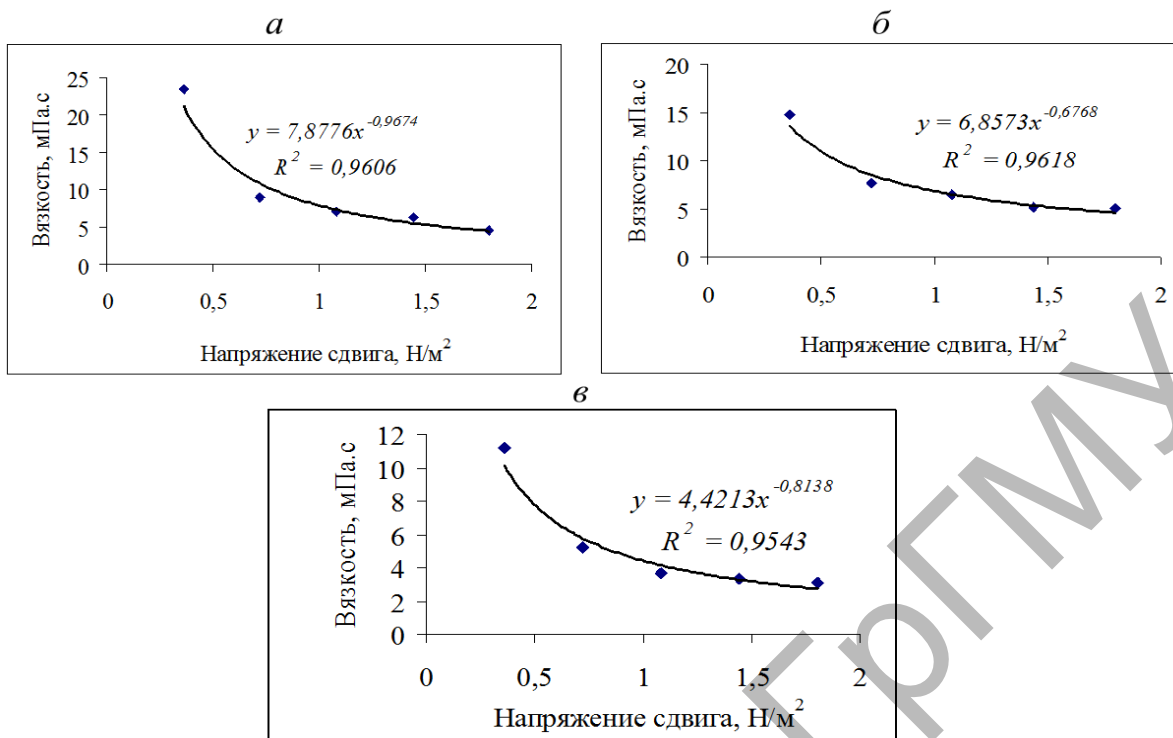
На это указывали меньшие величины индексов неньютоновости [1]:

группа 1 –  $k=7,90$ ,  $n=0,97$ ;

группа 2 –  $k=6,86$ ,  $n=0,68$ ;

группа 3 –  $k=4,42$ ,  $n=0,81$ .

Были получены отрицательные корреляции между индексом  $k$  и отношением Hct/ $BK_1$ . В группе 1,  $r=-0,42$ , в группе 2 –  $r=-0,49$ ,  $p < 0,05$  и в группе 3 –  $r=-0,56$ ,  $p < 0,01$ . Следовательно, имеется заметная взаимосвязь между текучестью крови как неньютоновской жидкости и ее транспортным потенциалом.



**Рисунок 1 – Разница показателей степени неньютоновости крови в трех группах**

Примечания – а – группа 1; б – группа 2; в – группа 3;  $k$  – индекс консистенции;  $n$  – показатель степени в уравнении течения неньютоновской жидкости.

**Выводы.** Результаты исследования показали, что более высокое обеспечение организма кислородом (у лиц с большим уровнем МПК) сочетается с меньшими величинами вязкости крови, в основном из-за снижения вязкости плазмы, уменьшения степени неньютоновости крови и прироста деформируемости эритроцитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Уилкинсон У.Л. Неньютоновские жидкости / науч. ред. А. В. Лыкова. – М.: Мир, 1964. – 216 с.
2. Abbasian M., Shams M., Valizadeh Z. et al. Effects of different non-Newtonian models on unsteady blood flow hemodynamics in patient-specific arterial models with in-vivo validation // Comput Methods Programs Biomed. – 2020. – Vol. 186. – P. 105–185.
3. Brun J.F., Micallef J.F., Supparo I. et al. Maximal oxygen uptake and lactate thresholds during exercise are related to blood viscosity and erythrocyte aggregation in professional football players // Clin. Hemorheol. – 1995. – Vol. 15. – P. 201–212.
4. Kobayashi J., Ohtake K., Murata I. et al. Nitric oxide bioavailability for red blood cell deformability in the microcirculation: A review of recent progress // Nitric Oxide. – 2022. – Vol. 129. – P. 25–29.
5. Stoltz J.F., Donner M., Muller S. et al. Hemorheology in clinical practice. Introduction to the notion of hemorheologic profile // J. Mal. Vasc. – 1991. – Vol. 6. – P. 261–270.

# СОДЕРЖАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА КАК МАРКЕР РАЗВИТИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ОРГАНИЗМЕ

Пашкова О. Л.<sup>1</sup>, Кабаева Е. Н.<sup>2</sup>, Гармаза Ю. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр  
трансфузиологии и медицинских биотехнологий

<sup>2</sup>Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения  
Белорусского государственного медицинского университета  
Минск, Беларусь

**Введение.** Причиной развития анемий различного генеза выступает ряд патофизиологических факторов: угнетение эритропоэтической реакции при низком гемоглобине, развитие воспалительной реакции, связанной с продукцией провоспалительных цитокинов, дефицит железа, фолиевой кислоты; изменение уровня базовых регуляторов феррокинетики, патологические состояния (например, повреждение почек разной этиологии). Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-6, ИЛ-1, играют существенную роль в патогенезе анемии, в частности АХЗ, через их влияние на ряд процессов: угнетение эритропоэза, пролиферации и дифференциации эритроидных клеток-предшественников, снижение выживаемости эритроцитов за счет активации процессов эриптоза. Также при воспалении цитокины стимулируют иммунные клетки, индуцируя освобождение свободных радикалов, оказывающих внешнее повреждающее действие на эритроцитарные мембраны. С другой стороны, установлено, что многие повреждения, сопровождающие гематологические заболевания, в частности ЖДА, тесно связаны с изменением окислительно-восстановительного статуса самих клеток, что в свою очередь также влияет на структурно-функциональные характеристики клеточных мембран [1].

В комплексной работе [2], посвященной роли эриптоза в развитии анемических состояний, показано, что в популяции эритроцитов, изолированных из крови пациентов с ЖДА и АХЗ, присутствовали клетки с повышенным содержанием активных форм кислорода (АФК), в среднем таких клеток было выявлено 8-12% по сравнению с группой интактных эритроцитов доноров, где их значение составляло 2,5-3,5%. При этом авторы не обнаружили статистически достоверных отличий в интенсивности флуоресценции специализированного зонда на АФК между тремя исследуемыми группами (доноры, АХЗ и ЖДА), что не согласуется с общепринятыми представлениями о связи гипоксии (которая является атрибутом анемических состояний) и нарушением протекания свободнорадикальных процессов в клетках.

**Цель.** Оценить уровень концентрации низкомолекулярных антиоксидантов в плазме крови пациентов с анемиями различного генеза – АХЗ и ЖДА – как потенциального биомаркера развития окислительного стресса в организме при данных патологиях.

**Методы исследования.** В работе использована периферическая кровь практически здоровых доноров (n=14), полученная из ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Периферическая кровь пациентов с диагнозами анемия хронических заболеваний неустановленной нозологии (n=13) и железодефицитная анемия (n=16) была предоставлена отделением гематологии № 1, 2 и 4 Минского НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии.

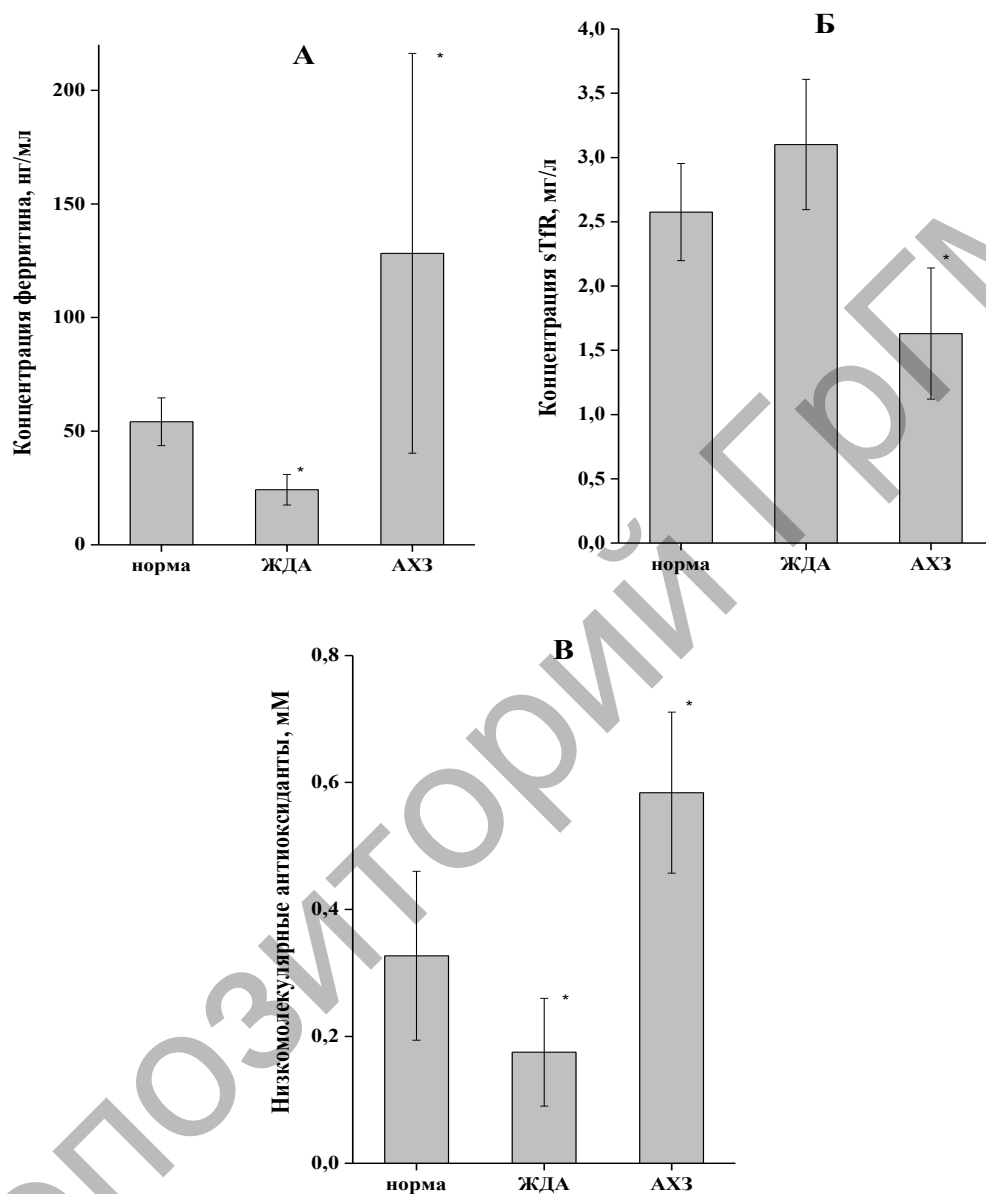
Оценку концентрации ферритина в плазме крови проводили с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа «Ферритин-ИФА-БЕСТ» («Вектор-БЕСТ», РФ). Оценку концентрации растворимого рецептора трансферрина в плазме крови проводили с помощью отечественной иммуноферментной диагностической тест-системы «Растворимый рецептор трансферрина–ИФА» (РНПЦ ТиМБ, РБ). Определение концентрации низкомолекулярных антиоксидантов (НА) в плазме крови проводили с помощью коммерческого набора «Antioxidant Assay Kit» (Sigma-Aldrich, Германия).

Результаты экспериментов анализировали методом вариационной статистики с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,001$  в программе STATISTICA 8.0.

**Результаты и их обсуждение.** Оценка концентрации ферритина и растворимого рецептора трансферрина (TfR), отвечающих за гомеостаз железа в организме, в плазме крови пациентов с железодефицитной анемией выявила достоверное снижение уровня первого, в то время как уровень второго был схож с содержанием этого белка в группе доноров (рисунок 1 А, Б). Более того, в группу с ЖДА включали пациентов, у которых индекс TfR/log ферритина составил выше 1,09, что свидетельствует о правильном подборе исследуемой группы. В свою очередь оценка концентрации ферритина и TfR в плазме крови пациентов с анемией хронических заболеваний неустановленной нозологии выявила достоверное увеличение уровня первого белка по сравнению с группой доноров, что свидетельствует об отсутствии в группе пациентов лиц с ЖДА (рисунок 1 А, Б).

На следующем этапе работы нами проведена оценка содержания низкомолекулярных антиоксидантов в плазме крови у обследованных групп доноров и пациентов с ЖДА и АХЗ, используя интегральный параметр общей антиоксидантной активности компонентов плазмы. Как видно из рисунка 1 В, у пациентов с анемией хронических заболеваний

наблюдается достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение концентрации НА в плазме крови в среднем на 50–80%, которое составило  $0,584 \pm 0,127$  мМ относительно  $0,327 \pm 0,133$  мМ в группе доноров. В то же время у пациентов с железодефицитной анемией наблюдается достоверное снижение НА в среднем на 80–100% ( $0,175 \pm 0,085$  мМ).



Данные представлены как  $\bar{x}_{cp} \pm sd$ ,

\* – различия по сравнению с группой доноров достоверны ( $p < 0,001$ )

**Рисунок 1 – Средние значения концентрации ферритина (А), sTfR (Б) и низкомолекулярных антиоксидантов (В) в плазме крови доноров и лиц с анемиями различного генеза (ЖДА и АХЗ)**

Как известно, в организме человека ферментативные и неферментативные антиоксидантные системы нейтрализуют вредное воздействие свободнорадикальных эндогенных продуктов. При определенных условиях

антиоксидантный баланс может смещаться в сторону прооксидантов в результате увеличения продукции АФК и/или нарушения самого механизма антиоксидантной защиты, что приводит к развитию окислительного стресса.

Таким образом, на основании полученных данных по оценке НА можно сделать вывод, что для ЖДА характерно смещение в организме баланса «окислитель–восстановитель» в пользу первого, что свидетельствует о вкладе свободнорадикальных процессов в этиопатогенез железодефицитной анемии. А повышение концентрации НА в плазме крови пациентов с АХЗ – это скорее всего результат адаптивных реакций организма на хронизацию процесса гипоксических нарушений, которые помогают поддержать баланс оксиданты-прооксиданты, а также рН крови.

**Выводы.** Полученные результаты сравнительного анализа уровня низкомолекулярных антиоксидантов в плазме крови пациентов с ЖДА и АХЗ свидетельствуют о том, что данный показатель может стать отличительным биомаркером, ассоциированным с гипоксией при развитии анемических состояний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Климкович Н.Н. Диагностика и терапия болезней крови у детей: учебно-методическое пособие – Минск: БелМАПО, 2020. – 221 с.
2. Белевич Е.И. Механизмы эритроза и его роль в развитии анемических состояний // Автореф. .... на соискание ученой степени канд. биол. наук. – Минск. 2018. – 22 с.

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОТРАНСИТТЕРОВ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Подопригора М. В.<sup>1</sup>, Аль-Джебур Джаафар Оваид Шати<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гродненский государственный университет имени Янки Купалы  
Гродно, Беларусь

**Введение.** В настоящее время проблема сахарного диабета 2-го типа является весьма актуальной. Множество факторов, таких как гиподинамия, несбалансированная пища, злоупотребление алкоголем, курение, ожирение ведет к развитию данной патологии. При этом ожирение является основой патогенеза сахарного диабета 2-го типа (СД2Т) [1]. Известно, что жировая ткань – эндокринный орган, высвобождающий адипокины, действие которых приводит к ряду метаболических нарушений, не исключено, что и кислородсвязывающих свойств.

В 2016 году Romere C. et al. открыли новый гормон из группы адипокинов аспросин, стимулирующий высвобождение глюкозы и повышение аппетита. Ранее было установлено, что в группах с СД2Т и коронавирусом при снижении насыщения крови кислородом концентрация данного гормона повышается, что может быть обусловлено высвобождением глюкозы из печени для удовлетворения потребности организма в энергии [2].

**Цель.** Определить уровень газотрансмиттеров (NO и H<sub>2</sub>S) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и различной массой тела.

**Методы исследования.** В качестве объекта исследования были взяты лица мужского пола в возрасте 30-60 лет с сахарным диабетом 2-го типа и различной массой тела (80 исследуемых).

Значение индекса массы тела (ИМТ) рассчитывалось по формуле  $ИМТ = P/H^2$ , где ИМТ – индекс массы тела, усл. ед.; P – масса (кг); H – рост (м).

Производился забор венозной крови. В образцах венозной крови определяли парциальное давление кислорода (pO<sub>2</sub>) и углекислого газа (pCO<sub>2</sub>), pH, степень насыщения крови кислородом (SO<sub>2</sub>). Измеряли сродство гемоглобина к кислороду по показателю p50 (pO<sub>2</sub> крови при 50% насыщении ее кислородом). Рассчитывали p50 при стандартных pH, pCO<sub>2</sub> и температуре (p50<sub>станд</sub>) и положение кривой диссоциации оксигемоглобина.

В исследуемых образцах плазмы крови определялось содержание газотрансмиттеров монооксид азота и сероводорода. Продукцию монооксида азота (NO) измеряли по концентрации нитрат/нитритов (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) в плазме крови.

Для анализа данных использовалась непараметрическая статистика с применением программы «Statistica 10.0». Все показатели проверяли на соответствие признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка.

**Результаты и их обсуждение.** У исследуемых с сахарным диабетом 2-го типа выявлены более высокие значения ИМТ: при нормальной массе тела – 22,5 (21,9; 23,5), p<0,05, при избыточной массе тела и ожирении I степени – 26,9 (26,1; 28,5), p<0,05, и 37,11 (33,24; 39,99), p<0,05, в сравнении со здоровыми. Индекс формы тела в этих группах имел следующее значение 0,083 (0,080; 0,087), p<0,05; 0,082 (0,076; 0,086) и 0,081 (0,076; 0,088), p<0,05 соответственно.

Значения кислородтранспортной функции венозной крови у лиц с различным значением ИМТ при СД2Т. При нормальной массе тела наблюдалось снижение в крови SO<sub>2</sub> на 18,1% (p<0,05) и pO<sub>2</sub> на 5,2% (p<0,05), а при избыточной массе тела SO<sub>2</sub> – на 29,5% (p<0,05) и pO<sub>2</sub> – на 7,9% (p<0,05). Наиболее значительное снижение отмечалось при ожирении I степени: SO<sub>2</sub> – на 44,3% (p<0,05) и pO<sub>2</sub> – на 13,2% (p<0,05) крови

в сравнении с исследуемыми при СД2Т с нормальной массой тела. У лиц при СД2Т с нормальной массой тела наблюдается увеличение показателя сродства гемоглобина к кислороду  $p50_{\text{реал}}$  на 17,6% ( $p < 0,05$ ) в сравнении со здоровыми, что характеризуется сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина к кислороду вправо. Важно отметить, что при этой патологии у лиц с избыточной массой тела и при ожирении I степени отмечается его большее увеличение (на 42,4%,  $p < 0,05$  и 47,8%,  $p < 0,05$  соответственно) в сравнении со здоровыми.

У исследуемых были получены данные об увеличении концентрации монооксида азота и снижении сероводорода в крови в сравнении со здоровыми. У лиц с нормальной массой тела при этой патологии содержание монооксида азота было увеличенным и составляет 20,29 (19,43; 21,70) мкмоль/л. Концентрация сероводорода в этой группе уменьшалась до 13,27 (11,74; 15,59) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), что было ниже в сравнении со здоровыми. Важно отметить, что при избыточной массе тела и ожирении I степени выявлены более выраженные изменения содержания данных газотрансмиттеров в сравнении со здоровыми: увеличение концентрации нитрат/нитритов до 30,84 (27,13; 33,14) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) и 31,45 (28,51; 32,85) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) соответственно и уменьшение уровня сероводорода до 9,77 (8,68; 10,66) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) и 9,32 (8,78; 9,88) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

#### **Выводы:**

1. У лиц с сахарным диабетом 2-го типа, особенно с ожирением I степени, наблюдается снижение сродства гемоглобина с кислородом и сдвиг кривой диссоциации вправо, что свидетельствует о процессах декомпенсации.

2. СД2Т с высоким содержанием аспросина характеризуется увеличением концентрации монооксида азота и снижением сероводорода, что может оказывать влияние на массоперенос кислорода в ткани.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Тофило М.А., Егорова Е.Н., Лясникова М.Б. и др. Роль микрорнк в развитии инсулинорезистентности и ее последствий у женщин с ожирением // Тверской медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 164–170.

2. Karagoz Z.K., Aydin S. Effects of oxygen saturation on the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , subfatin, asprosin, irisin, c-reactive protein, maresin-1, and diamine oxidase in diabetic patients with COVID-19 // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2022. – Vol. 26. – P. 9489–9501.

# ПОЛУЧЕНИЕ КВЕРЦЕТИН-СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦ ЗЕИНА, ИХ АНТИРАДИКАЛЬНАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Потапович А. И.<sup>1</sup>, Костюк Т. В.<sup>1</sup>, Шутова Т. Г.<sup>2</sup>, Костюк В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет

<sup>2</sup>Институт химии новых материалов НАН Беларуси  
Минск, Беларусь

**Введение.** Эффективность действия полифенолов в значительной степени определяется их биодоступностью, которая существенно зависит от формы, в которой они вводятся в организм, например через сложную матрицу или в виде очищенных изолятов. Благодаря высокой биосовместимости и биоразлагаемости основной проламиновый белок кукурузы зеин используется в качестве матрицы, обеспечивающей пролонгированное высвобождение ферментов, лекарств и эфирных масел.

**Цель.** Получить наночастицы белка кукурузы зеина, содержащие кверцетин, оценить их антирадикальную активность и цитопротекторные свойства в условиях клеточного окислительного стресса.

**Методы исследования.** *Клеточные культуры.* В качестве объекта исследования использовали культивируемые кератиноциты человека линии HaCaT.

*Антирадикальные свойства наночастиц зеина без кверцетина и содержащих кверцетин* оценивали с использованием катион-радикалов 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиазолин-6-сульфоновой кислоты) (АБТС<sup>+</sup>•).

*УФ-облучение.* Использовали бактерицидную лампу (G 30W, Sylvania), 95 % излучения – УФС с длиной волны 253,7 нм. Перед облучением среду ДМЕМ заменяли на ИФБ. Сразу после облучения ИФБ, заменяли на ДМЕМ без сыворотки, содержащий исследуемые соединения.

*Определение жизнеспособности клеток.* Жизнеспособность клеток определяли в 96-луночных планшетах, используя реактив PrestoBlue™ (Invitrogen, США) в соответствии с инструкцией производителя.

*Оценка повреждения клеточных мембран.* Повреждение клеточных мембран оценивали по выходу цитоплазматического фермента лактат-дегидрогеназа (ЛДГ).

**Результаты и их обсуждение.** Наночастицы белка кукурузы зеина, содержащие кверцетин, получены десольватацией 25-30 мг/мл растворов белка в этаноле, содержащих капсулируемое соединение. Размеры наночастиц зеина охарактеризованы методами динамического светорассеяния и атомно-силовой микроскопии, содержание кверцетина – методом Фолина-Чокальтеу. На основании кривых взаимодействия наночастиц зеина с АБТС<sup>+</sup>• можно сделать вывод, что эти наночастицы проявляют слабую

активность в реакции с катион-радикалами АБТС. За 60 минут с наночастицами зеина, не содержащими кверцетин, реагирует только  $(8,5 \pm 1,0) \cdot 10^{-8}$  моль АБТС<sup>+</sup>/мг. В то же время с кверцетином за 6 минут реагирует  $(1,3 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$  моль АБТС<sup>+</sup>/мг, а за 60 минут эта величина достигает  $(2,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-5}$  моль/мг. На кривых взаимодействия наночастиц содержащих, кверцетин с АБТС<sup>+</sup>, выявлены участки быстрого обесцвечивания катион-радикала, однако его длительность достигает 20 минут, что связано с медленным высвобождением кверцетина из наночастиц. В пересчете на кверцетин, включенный в наночастицы, за 60 минут реагирует  $(1,0 - 1,5) \cdot 10^{-5}$  моль АБТС<sup>+</sup>/мг, что составляет 45-70% активности свободного кверцетина.

Наночастицы зеина без (наноЗеин) и содержащие кверцетин (КвЗеин), использованные в экспериментах с клетками *in vitro*, характеризуются высоким значением индекса полидисперсности (табл. 1), что связано с их агрегированием в концентрированных дисперсиях.

Таблица 1 – Характеристики частиц зеина, протестированных в модельной системе УФС-индуцированного повреждения кератиноцитов человека линии HaCaT

Наночастицы	$d_n$ , нм (% от числа частиц)	Индекс полидисперсности
КвЗеин-1	$155 \pm 44$ (60%)	$0,627 \pm 0,146$
	$576 \pm 92$ (30%)	
КвЗеин-2	$150 \pm 35$ (99%)	$0,479 \pm 0,119$
	150-1000 (~1%)	
наноЗеин-1	$639 \pm 214$ (100%)	$0,779 \pm 0,138$
наноЗеин-2	$142 \pm 8$ (100%)	$0,298 \pm 0,01$

В модельной системе УФС-индуцированного повреждения кератиноцитов человека линии HaCaT агрегированные, не содержащие кверцетин частицы наноЗеин-1 дозозависимо усиливают цитотоксическое действие ультрафиолета (снижают количество жизнеспособных клеток через 24 ч после облучения) в диапазоне концентрации 30-120 мкг/мл. Влияния наночастиц наноЗеин-2 на цитотоксическое действие ультрафиолета в отношении клеток HaCaT не обнаружено вплоть до концентрации 120 мкг/мл.

При исследовании влияния зеиновых наночастиц, содержащих кверцетин, на жизнеспособность кератиноцитов, подвергнутых воздействию УФС, установлено, что наноструктурированный кверцетин не оказывал защитного действия и даже усиливал цитотоксическое действие УФС (табл. 2). А именно показано, что наночастицы КвЗеин-2 в концентрации 60 и 120 мкг/мл (по кверцетину 50 и 100 мкмоль/л соответственно),

в отличие от «пустых» наночастиц наноЗеин-2, достоверно усиливали цитотоксическое действие ультрафиолета. В отличие от инкапсулированного, свободный кверцетин, добавленный непосредственно после УФС-облучения, незначительно, но достоверно увеличивал количество жизнеспособных HaCaT клеток после 24 ч инкубации. Известно, что поверхностно-модифицированные наночастицы зеина повышают цитотоксичность ловастатина, куркумина, ресвератрола по отношению к различным линиям раковых клеток. Принимая во внимание эти результаты, можно предположить, что при совместном воздействии с УФС и КвЗеин-2 усиление цитотоксичности обусловлено действием на клетку кверцетина в составе нано-частиц, а не высвобожденным свободным кверцетином.

Таблица 2 – Количество жизнеспособных кератиноцитов, в процентах (PrestoBlue™ Reagent) через 24 часа после УФ-облучения без и при совместной инкубации с зеиновыми наночастицами

Условия эксперимента	Концентрация исследуемых наноструктур мкмоль/л по кверцетину		
	25	50	100
Контроль	100,0 ± 12,5	100,0 ± 12,5	100,0 ± 12,5
УФС-облучение (0,015 Дж/см <sup>2</sup> )	32,6 ± 7,2	32,6 ± 7,2	32,6 ± 7,2
УФС + КвЗеин-1	33,8 ± 7,0	29,9 ± 7,8	15,58 ± 8,44**
УФС + КвЗеин-2	27,8 ± 5,7	20,1 ± 3,2**	9,9 ± 4,2***
УФС + кверцетин	40,1 ± 3,4**	42,3 ± 1,6***	38,9 ± 2,3*

Примечание – \* – p<0,05; \*\* – p<0,005; \*\*\* – p<0,0001 versus УФ-облучение.

Метод, основанный на определении выхода из клеток цитоплазматического фермента ЛДГ, позволяет оценить структурную целостность клеток и, в частности, целостность плазматической мембраны. Следует отметить, что в случае гибели культивируемых клеток в результате апоптоза метаболически мертвые клетки (не способные преобразовывать PrestoBlue™ в флуоресцирующий компонент) еще могут сохранять свою структурную целостность. Установлено, что облучение кератиноцитов УФС в дозе 0,015 Дж/см<sup>2</sup> приводит через 24 ч к повреждению клеточной мембраны и потере клетками 63,3±1,2 % ЛДГ. Добавление 50 мкмоль/л кверцетина, включенного в наночастицы КвЗеин-1 и КвЗеин-2 непосредственно после экспозиции клеток снижало выход ЛДГ по сравнению с облученными клетками без добавления препаратов на 12 и 70% соответственно. Свободный кверцетин в этой концентрации практически полностью предотвращал нарушение целостности плазматической мембраны.

**Выводы.** Метод десольватации спиртового раствора, содержащего растворенную высокомолекулярную матрицу и капсулируемое соединение, позволяет получить на основе проламинового белка зерна кукурузы зеина наночастицы, содержащие 0,005-0,26 г кверцетина на грамм зеинового белка. Несмотря на сохранение кверцетином, инкапсулированным в матрицу зеина, антирадикальной активности в реакции с катион-радикалами АБТС сравнимой с активностью свободного флавоноида, его цитопротекторные свойства в условиях клеточного оксидативного стресса существенно снижаются, что обусловлено медленным высвобождением кверцетина.

## **АССОЦИАЦИЯ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ С АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬЮ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С NON-Q ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ПОДОСТРЫЙ ПЕРИОД**

**Пронько Т. П.<sup>1</sup>, Снежицкий В. А.<sup>1</sup>, Харитоненко Т. В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и блокатором рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) P2RY<sub>12</sub> тромбоцитов (клопидогрелом) играет ключевую роль в профилактике атеротромбоза [1]. Одной из существенных проблем применения ДАТТ является недостаточная эффективность ДАТТ, которая ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. Различают клиническую резистентность к ДАТТ, которая подразумевает развитие тромботических осложнений у пациентов на фоне приема препарата, и лабораторную резистентность – неспособность ДАТТ подавлять агрегацию тромбоцитов, выявляемую посредством функциональных тестов [4].

Для оценки функциональной активности тромбоцитов используют импедансную агрегометрию [5]. Современные гематологические анализаторы позволяют определять не только количество тромбоцитов в периферической крови, но их морфометрические характеристики: MPV (Mean Platelet Volume) – средний объем тромбоцита, PDW (Platelet Distribution Width) – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT (Platelet Crit) – тромбокрит (величина, отражающая процент объема тромбоцитов), P-LCR (Large Platelet Ratio) – процент объема больших тромбоцитов

(размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов. Морфометрические характеристики тромбоцитов являются относительно новыми параметрами, но, согласно данным литературы, они отражают оценку функциональной активности тромбоцитов и их тромбогенности [6].

Чувствительность к ДАТТ может зависеть от активности других клеток крови, способных взаимодействовать с тромбоцитами, сопутствующих заболеваний, времени, прошедшего с момента развития ИМ.

**Цель.** Оценка особенностей агрегационной активности тромбоцитов и ее ассоциация с тромбоцитарными индексами у пациентов не-Q инфарктом миокарда (не-Q-ИМ) в подострый период.

**Методы исследования.** В исследование включено 78 пациентов с острым не-Q-ИМ в возрасте от 33 до 74 лет (59 мужчин, 19 женщин), средний возраст  $58,3 \pm 9,1$  лет. Часть пациентов была пролечена консервативно (34 человека, 43,6%), часть пациентов подвергалась процедуре первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (44 человека, 56,4%). Все пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК 75 мг/сутки, клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сутки). Все исследования проводились на 12-14 сутки ИМ. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета № 3 от 13.01.2016.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультиэлектродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелю, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Трап-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ), лабораторная резистентность, при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, ВОРТ при приеме клопидогрела определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [5].

Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов MPV, PDW, PCT, P-LCR проводили цитопоточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Япония.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** В общей группе ASPI-test составил 25,0 [17,0; 36,0] U, ADP-test – 32,0 [22,0; 47,5] U, TRAP-test – 88,0 [72,5; 111,0] U. Выявлено 28 пациентов (35,9%) с ВОРТ к АСК, 15 человек (19,2%) с ВОРТ к клопидогрелу, 9 человек (11,5%) с ВОРТ к обоим препаратам одновременно (АСК и клопидогрел). В зависимости от наличия или отсутствия ВОРТ пациенты были поделены на подгруппы (ПГ). Пациенты с наличием ВОРТ к какому-либо из препаратов составили ПГ2, пациенты без ВОРТ – ПГ1. ASPI-test в ПГ1 был 18,0 [14,0; 23,0] U, в ПГ2 – 37,5 [32,5; 52,0] U, что выше ( $p < 0,000001$ ) по сравнению с ПГ1. ADP-test в ПГ1 был 23,5 [20,0; 30,0] U, в ПГ2 – 47,0 [33,5; 69,0] U, что выше ( $p < 0,000001$ ) по сравнению с ПГ1. TRAP-test в ПГ1 был 82,0 [62,0; 94,0] U, в ПГ2 – 103,0 [87,0; 124,0] U, что выше ( $p = 0,00022$ ) по сравнению с ПГ1.

Количество тромбоцитов в общем анализе крови в обеих ПГ было сопоставимо ( $266,0 [208,5; 309,0] \times 10^9/\text{л}$  в ПГ1 против  $269,0 [237,0; 344,0] \times 10^9/\text{л}$  в ПГ2). MPV в ПГ1 составил 10,4 [9,5; 10,9] фл, в ПГ2 – 10,7 [10,2; 11,3] фл, что выше по сравнению с ПГ1,  $p = 0,026$ . PDW в ПГ1 составил 11,3 [10,4; 12,1]%, в ПГ2 – 11,7 [11,1; 13,0]%, что не отличалось от данных ПГ1. PCT в ПГ1 составил 0,29 [0,23; 0,31]%, в ПГ2 – 0,29 [0,26; 0,36]%, что не отличалось от данных ПГ1. P-LCR в ПГ1 составил 27,4 [20,9; 30,2]%, в ПГ2 – 29,6 [26,1; 33,8]%, что не отличалось от данных ПГ1.

При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации между значениями ASPI-test и значениями MPV ( $R_s = 0,34$ ;  $p = 0,0035$ ), PDW ( $R_s = 0,27$ ;  $p = 0,024$ ), P-LCR ( $R_s = 0,3$ ;  $p = 0,028$ ); значениями ADP-test и значениями PCT ( $R_s = 0,27$ ;  $p = 0,024$ ), а также ассоциации между значениями TRAP-test и количеством тромбоцитов ( $R_s = 0,29$ ;  $p = 0,012$ ) и PCT ( $R_s = 0,41$ ;  $p = 0,0004$ ).

Согласно данным литературы, отмечается связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью [6]. В результате активации тромбоцитов их дискоидная форма меняется на сферическую, появляются псевдоподии, что ведет к увеличению размеров клетки, при этом увеличиваются показатели MPV и P-LCR в общем анализе крови. В нашем исследовании большие значения MPV были в ПГ2, и мы выявили ассоциации более высоких значений MPV и P-LCR с более высокими значениями ASPI-test.

**Выводы.** Таким образом, выявлен достаточно высокий процент встречаемости ВОРТ у пациентов с не-Q-ИМ в подострый период – 35,9% пациентов с ВОРТ к АСК, 19,2% пациентов с ВОРТ к клопидогрелу, 11,5% с ВОРТ к обоим препаратам одновременно. Различия между подгруппами с наличием или отсутствием ВОРТ по тромбоцитарным индексам получены только для MPV,  $p = 0,026$ . Выявлены ассоциации между значениями ASPI-test и значениями MPV ( $R_s = 0,34$ ;  $p = 0,0035$ ),

PDW ( $R_s=0,27$ ;  $p=0,024$ ), P-LCR ( $R_s=0,3$ ;  $p=0,028$ ); значениями ADP-test и значениями PCT ( $R_s=0,27$ ;  $p=0,024$ ), а также ассоциации между значениями TRAP-test и количеством тромбоцитов ( $R_s=0,29$ ;  $p=0,012$ ) и PCT ( $R_s=0,41$ ;  $p=0,0004$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Collet J.-P. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 42, № 14. – P. 1289–1367.
2. Snoep J.D. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167, № 15. – P. 1593–1599.
3. Warlo E.M.K., Arnesen H., Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease // *Thromb J*. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 2–9.
4. Мальцева А.Н., Гринштейн Ю.И. Недостаточный ответ тромбоцитов на применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела при ишемической болезни сердца после коронарной реваскуляризации. Является ли резистентность к антитромбоцитарным препаратам обратимой? // *PMЖ*. – 2021. – № 9. – С.1–5.
5. McGlasson D.L., Fritsma G.A. Whole blood platelet aggregometry and platelet function testing // *Semin Thromb Hemost*. – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 168–180.
6. Sansanayudh N. et al. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis // *Tromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 114. – P. 1299–1309.

## ЭФФЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА И МЕТОДЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

**Рабковская Е. М., Бабаева П.С.**

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

В последние десятилетия медицинские газы привлекают большое внимание специалистов в области биомедицины. В то же время спектр газов, для которых были обнаружены биологические эффекты и наблюдался положительный эффект, достаточно широк и продолжает увеличиваться. В последнее время молекулярный водород ( $H_2$ ), обладающий рядом уникальных характеристик, занял особое место в медицинской газовой терапии [2].

Интерес к использованию молекулярного водорода для лечения заболеваний возрос с тех пор, как в 2007 году были продемонстрированы его антиоксидантные свойства. Исследование показало, что вдыхание газообразного водорода значительно уменьшает повреждения головного

мозга у крыс после ишемии-реперфузии. Эти исследования продемонстрировали эффективность водорода в моделях заболеваний, при которых окислительный стресс является прямым или косвенным фактором почти во всех органах. С тех пор наблюдается значительный интерес к антиоксидантным свойствам водорода [3].

Многие антиоксиданты, включая витамины, могут проникать в цитоплазму, но не в митохондрии. Показано, что водород может быстро распределяться в цитозоле и органеллах, а также проникать в митохондрии и ядро без побочных эффектов [5]. Доказано, что молекулярный водород избирательно противодействует вредным активным формам кислорода (АФК), таким как гидроксильный радикал, может поддерживать гомеостаз тканей и может быть более полезным с клинической точки зрения, чем сильные антиоксиданты, которые нейтрализуют как полезные, так и вредные виды АФК [3]. Обнаружено, что различные дозы молекулярного водорода снижают биомаркеры окислительного стресса, такие как малоновый диальдегид и 8-гидрокси-деокси-гуаназин.

Водород также может оказывать антиоксидантное действие, стимулируя соответствующие антиоксидантные ферменты [2]. Супероксиддисмутаза (SOD), которая превращает супероксид-анион (основной продукт АФК) в относительно стабильную перекись водорода, вместе с каталазой (CAT) и глутатионпероксидазой (GPx) представляют собой первую защиту от окислительного стресса [5]. Также было показано, что воздействие среды, богатой  $H_2$ , уменьшает повреждение эпителиальных клеток легких в клеточных линиях человека (A549) (вызванное облучением) за счет снижения образования АФК [4]. Дополнительным механизмом реализации антиоксидантного действия водорода является воздействие на сигнальную регулирующую киназу-1 (ASK1) и регуляторный путь митогенактивируемой протеинкиназы (p38-MAPK), которые опосредуют антиоксидантную активность соединения и его антиапоптотические свойства. Стимуляция этих каскадов приводит к ингибированию активности NADPH-оксидазы и, как следствие, снижению скорости свободного образования радикалов. Сочетание этих эффектов позволяет охарактеризовать  $H_2$  как универсальный антиоксидант широкого спектра действия [2].

Антиоксидантный потенциал и физиологические преимущества молекулярного водорода сохраняются и после выведения из организма, особенно в более низких концентрациях. Это свидетельствует о том, что данный процесс включает в себя регулирование антиоксидантных сигналов, а не удаление свободных радикалов. Водород может предотвращать гибель клеток, предотвращая аберрантное окисление фосфолипидов и перекисное окисление липидов, а также ограничивая повышение проницаемости клеточных мембран, что является еще одним важным механизмом антиоксидантного действия  $H_2$  [4].

Модельные исследования и клинические испытания показали, что молекулярный водород обладает не только антиоксидантным действием, но также противовоспалительным и антиапоптотическим [5]. Окислительный стресс играет решающую роль в развитии возрастных заболеваний. Молекулярный водород действует как антиоксидант и противовоспалительное средство для лечения ряда заболеваний, связанных с окислительным стрессом и старением, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона, рак и остеопороз.

Повышенная экспрессия и активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы наблюдались у крыс, получавших внутривенное введение водорода, при нервно-паралитической интоксикации, гипертонии и повреждении почек [6]. Cui Y. et al., установили, что водород оказывает защитное действие против кардиомиопатии, вызванной сепсисом.

Существуют различные способы воздействия данного газа на биологические объекты. Известен экспериментальный образец модификации аппарата «Тианокс», который позволяет генерировать оксид азота и молекулярный водород и осуществлять ингаляцию этих двух газов в виде единой газовой смеси [1]. Нами предложено устройство для насыщения крови молекулярным водородом, которое включает в себя сатуратор, систему термостатируемых трубок, мешалку, редуктор с манометрами и газовый баллон с газовой смесью, содержащей молекулярный водород. С помощью данной установки кровь барботируется при постоянном перемешивании в различном временном режиме в концентрации 2% или 4% и с регулируемой скоростью. С помощью данного устройства можно осуществлять насыщение крови водородом, что позволяет изучать показатели кислородтранспортной функции крови и использовать его в опытах *in vitro*.

Таким образом, молекулярный водород обладает широким спектром физиологической активности и в основном характеризуется антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим действием. Используя различные методические подходы воздействия молекулярного водорода на биологические объекты, можно более полно понять механизмы его действия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Селемир В.Д. и др. Медицинские газы (оксид азота и молекулярный водород): комбинированная терапия, оценка безопасности // Пульмонология. – 2024. – Вып. 1, № 34. – С. 42–49.
2. Artamonov M.Y., Martusevich A.K., Pyatakovich F.A. et al. Molecular Hydrogen: From Molecular Effects to Stem Cells Management and Tissue Regeneration // Antioxidants. – 2023. – Vol. 3, № 12. – 636 p.
3. Johnsen H.M., Hiorth M., Klaveness J. Molecular Hydrogen Therapy – A Review on Clinical Studies and Outcomes // Molecules. – 2023. – Vol. 23, № 28. – 7785 p.

4. Perveen I., Bukhari B., Najeeb M. et al. Hydrogen Therapy and Its Future Prospects for Ameliorating COVID-19: Clinical Applications, Efficacy, and Modality // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 7, № 11. – 1892 p.

5. Saengsin K., Sittiwangkul R., Chattipakorn S.C. et al. Hydrogen therapy as a potential therapeutic intervention in heart disease: from the past evidence to future application // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2023. – Vol. 6, № 80. – 174 p.

6. Tao G., Song G., Qin S. Molecular hydrogen: current knowledge on mechanism in alleviating free radical damage and diseases // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. – 2019. – Vol. 12, № 51. – P. 1189–1197.

## **МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

**Равская В. В., Парамонова Н. С., Хоха Р. Н.,  
Гуляй И. Э., Шулика В. Р.**

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Аллергический ринит (АР) – это иммуноглобулин (Ig) E-опосредованное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, связанное с воздействием аллергенов у генетически предрасположенных лиц [1]. Во всем мире распространенность АР продолжает расти и колеблется от 1 до 54,5%. АР представляет важную медико-социальную и экономическую проблему [2]. У детей АР может не только снижать качество жизни из-за основных симптомов заболевания, но и оказывать влияние на смежные органы, такие как носовые пазухи, среднее ухо, вызывает расстройства обоняния, обструктивное апноэ во сне, нарушение сна, что приводит к снижению успеваемости в школе/работе (эквивалентно тому, что наблюдается у взрослых), семейным трудностям, снижению участия в мероприятиях на свежем воздухе [3]. Кроме того, АР предрасполагает к развитию бронхиальной астмы (БА) [2], и снижает контроль над сопутствующей патологией, увеличивая вероятность госпитализации.

Сведений о механизмах, способствующих поддержанию воспаления в слизистой оболочке носа недостаточно. Установлено, что нарушение метаболизма оксида азота играет ведущую роль в дисфункции эндотелия [4], в результате чего усиливается воспаление, утяжеляется течение АР.

**Цель.** Установить взаимосвязь уровня оксида азота и его стабильных конечных метаболитов у детей с аллергическим ринитом различной степени тяжести.

**Методы исследования.** Проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 80 пациентов в возрасте от 10 до 17 лет находившихся на стационарном лечении в УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с сентября 2022 по май 2023 года. Верификация диагноза АР проводилась в соответствии с Клиническими протоколами диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей (Минск, 2014) и международными согласительными документами. Сформированы две группы: 1-я группа (основная) – 50 детей с АР, 2-я группа (контроля) – 30 условно здоровых детей, госпитализированных для проведения оперативного вмешательства (грыжесечение). Дети исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст пациентов основной группы составил 13,0 [12; 15] лет, группы контроля 13,0 [12;14,5] лет. Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа (n=21) пациенты с АР легкой степени и 2-я подгруппа (n=29) пациенты с АР среднетяжелой/тяжелой степени. По возрастному составу и полу подгруппы детей сопоставимы ( $p>0,05$ ).

Определение стабильных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) в сыворотке крови проводилось общепринятым спектрофотометрическим методом («Spectord», Германия) с использованием кадмия и реактива Грисса. Количественное определение уровня индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в сыворотке крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа (набор реагентов Human eNOS (Human Endothelial nitric oxide synthase) ELISA Kit Cat. № E0908Hu и Human NOS2 (Human Nitric oxide synthase, inducible) ELISA Kit Cat. № E4710 Hu. Функцию эндотелия сосудов оценивали по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Республика Беларусь).

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов непараметрической статистики с помощью программы «Statistica 10.0». Данные представлены в виде Me (25-75), где Me – медиана показателя; (25-75) – интерквартильный размах показателя. Достоверность различий количественных показателей между двумя группами оценивалась по критерию Манна-Уитни. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при  $p<0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным данным у детей, страдающих АР, уровни маркеров эндотелиальной дисфункции достоверно превышали показатели детей группы контроля (таблица 1). Так, концентрация  $\text{NO}_x$  в сыворотке крови была выше у детей основной группы по сравнению с детьми группы контроля ( $p=0,0007$ ,  $z=3,4106$ ), что согласуется с литературными данными, рассматривающими повышенный

уровень эндогенного NO как маркера атопического воспаления [5]. Содержание iNOS в сыворотке крови у пациентов 1-й группы также было выше, чем у детей 2-й группы ( $p=0,0002$ ,  $z=-3,7516$ ). Различий в уровнях eNOS установлено не было ( $p>0,05$ ).

Таблица 1 – Уровень стабильных метаболитов оксида азота, макрофагальной и эндотелиальной NO-синтаз в сыворотке крови у детей с аллергическим ринитом и группы контроля, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группы пациентов	
	1 группа (основная группа, n=50)	2 группа (группа контроля, n=30)
NOx, мкмоль/л	8,68 [6,88;11,81] ***	6,94 [6,56;7,54]
eNOS, U/ml	24,30 [19,59;30,67]	25,52 [21,26;34,34]
iNOS, нг/мл	9,34 [7,90;12,37] ***	7,90 [6,41;9,16]

Примечание – \*\*\* –  $p<0,001$ .

Анализ уровня NOx у детей с AP в зависимости от степени тяжести показал, что у детей 1-й подгруппы (легкий ринит) был ниже ( $z=-2,0246$ ,  $p=0,0429$ ), чем у детей 2-й подгруппы (среднетяжелый/тяжелый ринит) (таблица 2).

Таблица 2 – Уровень стабильных метаболитов оксида азота, макрофагальной и эндотелиальной NO-синтаз в сыворотке крови у детей с аллергическим ринитом легкой и средней степени, Me [Q25; Q75]

Показатель	Подгруппа 1	Подгруппа 2	P
NOx, мкмоль/л	7,57 [6,88;8,85]	9,18 [7,86;12,78]	0,0429
eNOS, U/ml	23,88 [18,12;27,44]	25,73 [21,36;30,67]	0,5888
iNOS, нг/мл	8,99 [7,62;9,35]	10,83 [8,23;13,22]	0,0449

Уровень iNOS в крови у пациентов 2 подгруппы также был выше, чем у детей 1 подгруппы ( $p=0,0449$ ,  $z=-2,0049$ ). Различий по уровню eNOS у детей 1 и 2 подгрупп установлено не было ( $p>0,05$ ) (таблица 2).

При анализе эндотелийзависимых механизмов вазодилатации по результатам теста с реактивной гиперемией было установлено, что прирост ПК у пациентов 1-й группы был ниже, чем у детей 2-й группы и составил 8,7 (-3,5-18)% и 17,8 (13,6-25,7)% соответственно ( $p=0,0006$ ). Прирост ПК у детей 1-й подгруппы составил 12,1 [8,2; 25,0]%, у пациентов 2-й подгруппы – 2,9 [-4,1; 15,5]% ( $p=0,0449$ ,  $z=-2,0049$ ).

## **Выводы:**

1. У детей с среднетяжелым/тяжелым АР выявлено более выраженное нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, проявляющееся снижением прироста ПК в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией ( $p < 0,05$ ) в сравнении с АР легкой степени тяжести, что указывает на нарушение функциональной активности эндотелия сосудов.

2. Содержание NOx в сыворотке крови было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у детей 2-й подгруппы по сравнению с 1-й подгруппой, что согласуется с литературными данными, рассматривающими повышенный уровень эндогенного NO как маркера атопического воспаления.

3. Исследование iNOS, NOx в периферической крови, можно расценивать как маркеры тяжести течения воспалительного процесса в слизистой полости носа и использовать для оценки контроля эффективности лечения пациентов с АР.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Реброва С.А. Аллергический ринит: патогенез, диагностика, лечение // Consilium Medicum. – 2023. – № 25 (3). – С. 147–151

2. Бережанский П.В., Малахов А.Б., Геппе Н.А. и др. Современный алгоритм диагностики и превентивной терапии аллергического ринита у детей // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – № 6 (3). – С. 276–282.

3. Cingi C., Gevaert P., Mösges R. et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report // Clin Transl Allergy. – 2017. – Vol. 1. – P. 7–17.

4. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – № 64 (1). – С. 34–41.

5. Орлова Н.А., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л. и др. Маркеры активации эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 4. – С. 44–48.

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА ПРИ ГЛАУКОМЕ**

**Романчук В. В.<sup>1</sup>, Зинчук В. В.<sup>1</sup>, Сухоносик О. Н.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

Общей чертой патофизиологии всех глауком является потеря ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) – нейронов, которые передают визуальную информацию от сетчатки к мозгу. Особая цитоархитектоника ГКС со сложными дендритами в сетчатке, длинными выступающими аксонами

и синаптическими окончаниями в центрах мозга создает значительную метаболическую нагрузку на эти нейроны [14, 15]. ГКС имеют чрезвычайно высокий метаболизм [3] и поэтому требуют точной регуляции кровоснабжения для удовлетворения своих потребностей в кислороде и питательных веществах.

Функция сетчатки и зрительного нерва не опосредована только нейронами. Для правильной работы требуется множество клеток, которые взаимодействуют друг с другом, чтобы удовлетворить метаболические потребности этих тканей посредством скоординированных нервно-сосудистых реакций. Это сообщество клеток известно как нейрососудистая единица [5]. Важным звеном в этом взаимодействии является сосудистый эндотелий [1]. Стенка кровеносных сосудов выстлана тонким монослоем эндотелиальных клеток, известным как сосудистый эндотелий, который образует адаптивный и динамический интерфейс между кровообращением и тканевой средой [7]. Эндотелиальные клетки подвергаются гемодинамическим изменениям, получают и отправляют сигналы для регулирования тонуса и проницаемости сосудов [11]. Клетки сосудистого эндотелия электрически связаны через щелевые соединения, которые позволяют передавать электрические сигналы от капилляров к артериолам и венам [9]. Находясь в тесном контакте с пристеночными клетками, а именно гладкомышечными клетками и перицитами, эндотелиальные клетки являются активными игроками в нейрососудистой единице. Миогенный ответ определяется балансом между сигналами вазодилатации и вазоконстрикции, которые действуют на рецепторы, экспрессируемые эндотелиальными и пристеночными клетками. Имеется ряд данных, свидетельствующих о значительной роли ET-1 и NO в развитии глаукомы. Клинические исследования показали, что пациенты с глаукомой имеют более высокие уровни ET-1 в плазме по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы, а у пациентов с ухудшающимися полями зрения наблюдаются более высокие уровни ET-1 в плазме, чем у пациентов с нормальными полями зрения [8]. Несколько исследований показали, что доступность NO снижается при глаукоме [13], что приводит к сдвигу баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией и к снижению кровотока в ДЗН. В совокупности ET-1 и NO могут быть надежными биомаркерами для прогнозирования прогрессирования глаукомы и/или назначения фармакологического вмешательства с сосудистой точки зрения.

Функционирование физиологических систем организма человека подчинено сложной цепи взаимодействия генетических механизмов и внешнего влияния окружающей среды, при этом, по мере углубления знаний об организации генома человека, появляется все больше данных о механизмах работы генов, ответственных за проявление физиологических и метаболических функций.

В этой связи представляет интерес изучение генетических структур, ответственных за метаболизм монооксида азота – сигнальной молекулы, обеспечивающий в организме нормальное протекание значительного количества биологических процессов. В экзонах и интронах гена эндотелиальной синтазы монооксида азота (eNOS) обнаружен ряд полиморфных участков, которые оказывают влияние на развитие ряда патологий [12]. Среди указанных полиморфизмов интерес представляют G894T, обуславливающий в 894 позиции в экзоне 7 замену гуанина тимидином, что ведет к замене в 298 позиции фермента NO-синтазы глутамина аспарагином и, соответственно, снижение базальной продукции оксида азота и полиморфизм T786C, опосредующий замещение в позиции 786 тимина цитозинном, что ведет к уменьшению образования эндотелиального NO [10]. В последнее время значительное количество исследований посвящено изучению влияния различных сочетаний аллелей полиморфного варианта T786C на протекание физиологических процессов в организме, выявлено участие данного полиморфизма в возникновении ряда патологий. Так, выявлены ассоциации между полиморфным вариантом T786C и состоянием сердечно-сосудистой системы. В частности, гомозиготный генотип CC полиморфизма T786C обуславливает более высокие значения систолического и диастолического артериального давления в сравнении с носителями других вариантов у молодых здоровых лиц [6].

К настоящему времени клиническими и экспериментальными наблюдениями установлены многочисленные ассоциации уровня ET-1 с развитием и прогрессированием различных сердечно-сосудистых заболеваний. Ген, кодирующий предшественник ET-1, локализуется на хромосоме 6 и содержит пять экзонов и четыре интрона и состоит из 6836 нуклеотидов. В 5-м экзоне гена была обнаружена однонуклеотидная замена Lys198Asn, представляющая собой трансверсию G>T в 5665-м нуклеотиде, приводящую к замене лизина на аспарагин в 198-м положении аминокислотной последовательности [4]. Функциональную значимость системы ET-1 для регуляции работы сердечно-сосудистой системы определяет объем проводимых в мире исследований, посвященных ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих компоненты этой системы. Многие варианты гена ET-1, включая нуклеотидные полиморфизмы, которые влияют на наследственный риск сердечно-сосудистых заболеваний и других заболеваний, уже были обнаружены, генотипированы и исследованы [2].

На основании этих данных можно предположить, что формирование кислородтранспортной функции крови, прооксидантно-антиоксидантного баланса и регуляция сосудистого тонуса определяется полиморфизмом гена eNOS и ET-1, так как нормальный кровоток и процессы

транспорта кислорода к тканям зрительного анализатора поддерживаются главным образом благодаря сочетанному действию NO и ET-1 за счет сохранения баланса продуцируемых субстанций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманова А.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция и тромбоцитарный гемостаз при первичной открытоугольной глаукоме // Национальный журнал Глаукома. – 2015. – № 14. – С. 27–36.
2. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview // Current Clinical Pharmacology. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 191–210.
3. Casson, R.J., Chidlow, G., Crowston, J.G. et al. Retinal energy metabolism in health and glaucoma // Prog. Retin. Eye Res. – 2021. – Vol. 81. – P. 153–161.
4. Holzhauser L., Zolty R. Endothelin receptor polymorphisms in the cardiovascular system: potential implications for therapy and screening // Heart Fail Rev. – 2014. – Vol. 6. – P.743–758.
5. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease // Neuron. – 2017. – Vol. 96, № 1. – P. 17–42.
6. Jira M., Zavodna E., Honzikova N. et al. Association of eNOS gene polymorphisms T-786C and G894T with blood pressure variability in man // Physiol. Res. – 2011. – Vol. 60, № 1. – P. 193–197.
7. Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke et al. Vascular endothelial cell biology: an update // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 18. – P. 15–21.
8. Lommatzsch C., Rothaus K., Schopmeyer L. et al. Elevated endothelin-1 levels as risk factor for an impaired ocular blood flow measured by OCT-A in glaucoma // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 118–125.
9. Longden, T.A., Dabertrand, F., Koide, M. et al. Capillary K(+)-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow // Nat. Neurosci. – 2017. – Vol. 20, № 5. – P. 717–726.
10. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 22. – P. 2864–2870.
11. O’leary F., Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease // FEBS J. – 2023. – Vol. 290, № 4. – P. 878–891.
12. Oliveira-Paula G.H. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms // Gene. – 2016. – Vol. 575, № 2. – P. 584–590.
13. Orgül S., Cioffi G.A., Wilson D.J. et al. Nitric oxide donating anti-glaucoma drugs: Advances and prospects // Chin. J. Nat. Med. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 275–283.
14. Tribble J.R., Hui F., Quintero H. et al. Neuroprotection in glaucoma: mechanisms beyond intraocular pressure lowering // Mol. Aspect. Med. – 2023. – Vol. 92. – P. 101–113.
15. Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments // Mol. Neurodegener. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 23.

## ОЦЕНКА ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ИНТАКТНЫХ ПРЕПАРАТАХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ГАНГЛИЕВ *LYMNAEA STAGNALIS*

Сидоров А. В., Ливанова Н. Д.

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

**Введение.** Нарушение редокс равновесия, сопровождающееся наработкой активных форм кислорода (АФК), вызывает к жизни целый спектр реакций со стороны центральных нейронов, начиная от изменений их электрических характеристик и заканчивая гибелью самих нервных клеток. Очевидно, что способность противостоять окислительному стрессу во многом определяет чувствительность и/или устойчивость нейронов к действию самых разнообразных факторов или условий его (стресс) порождающих. Несмотря на существенный прогресс, достигнутый в понимании функционирования антиокислительной защиты клеток, остаются малопонятными механизмы, определяющие избирательную чувствительность нейронов, отличающихся по своим морфофункциональным характеристикам, к АФК. Среди таких различий можно указать на размеры сомы, степень ветвления отростков, позиция в нейронной сети (чувствительный, вставочный, двигательный, пейсмейкерный (осцилляторный) нейрон), тип используемого нейромедиатора (-ов), функция, в том числе на уровне цельного организма (контролируемая форма поведения) и т. д. Идея об уникальности каждого нейрона мозга, автоматически заставляет предполагать возможность избирательности реакции на действие любых, внешних или внутренних факторов и/или сигналов. С физиологической точки зрения, наилучшую картину, отражающую особенности функционирования нервных центров, дают методики, связанные с использованием тотальных, неповрежденных, например в ходе подготовки или самого исследования, препаратов нервной системы. Обратной стороной такого подхода является его более низкая «разрешающая способность» по сравнению с методами, использующими отдельные, изолированные друг от друга клетки, прежде всего для их молекулярно-генетического анализа.

Модельные организмы, такие как моллюск *Lymnaea stagnalis*, широко используются для решения целого комплекса задач нейробиологической направленности, в том числе и для оценки устойчивости нейронных сетей к действию АФК [1]. Ранее была установлена возможность изолированных нейронов *Lymnaea stagnalis* в условиях первичной культуры накапливать мембранпроницаемые флуоресцентные зонды и последующей оценки сдвигов в них редокс равновесия [2]. Однако использова-

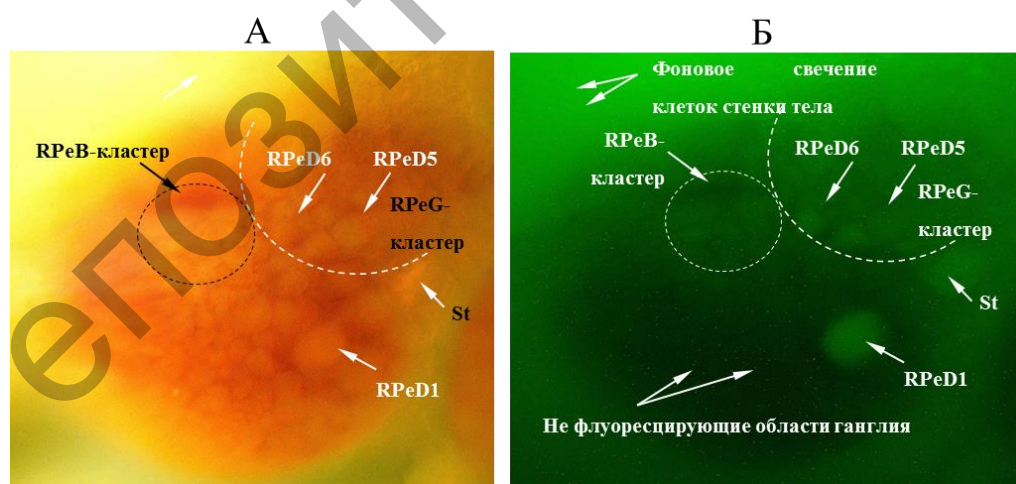
ние подобной методики по отношению к клеткам в составе центральных нервных ганглиев изучена не была. Окружающие нервные узлы соединительно-тканые оболочки, удерживают отдельные клетки вместе, сохраняя, тем самым, структурную целостность мозга моллюска, но, потенциально, препятствуют/затрудняют проникновение зонда в цитоплазму. Выяснение возможности нагрузки неповрежденных, сохраняющих нервные связи с периферией, узлов ЦНС *Lymnaea stagnalis* флуоресцентным зондом и последующей визуализации продукции АФК в отдельных нейронах и было **целью** данной работы.

**Методы исследования.** Использовали животных ( $n = 9$ ), предварительно собранных в местах естественного обитания и содержавшихся в лаборатории в стандартных условиях аквакультуры (не менее 1 л воды на особь, питание *ad libitum* листьями салата), со следующими морфометрическими показателями – масса  $5,0 \pm 0,9$  г, высота раковины  $47 \pm 3$  мм. Для приготовления тотального препарата ЦНС раковину моллюска удаляли, а его самого фиксировали на дне ванночки, окружив бортиком из пластической массы, обеспечивающей сохранность объема (1 мл) омывающей ганглии гемолимфы или заменяющего ее раствора Рингера для *Lymnaea* (в мМ: NaCl – 44; KCl – 1,7; CaCl<sub>2</sub> – 4; MgCl<sub>2</sub> × 6 H<sub>2</sub>O – 1,5; HEPES – 10; pH 7,5). Проводили разрез стенки тела от рта до легочной полости, открывая висцеральный синус. Края разреза раздвигали и фиксировали при помощи игл. Отодвигали ограничивающие доступ к центральному кольцу ганглиев органы, перерезали пищевод и протоки слюнных желез, удаляя основную массу соединительно-тканых оболочек, покрывающих ганглии. Манипуляции проводили в поле зрения биноккулярной лупы (Zeiss Stemi 2000, объектив × 0,65–5,0). В качестве флуоресцентного зонда использовали 2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетат (DCFDA), добавляя 10 мкл 100 мкМ раствора DCFDA (на основе ДМСО) к омывающей нервные ганглии жидкости (гемолимфы или раствор Рингера для *Lymnaea*), что при ее объеме в 1 мл дает конечную концентрацию зонда в 1 мкМ. Обработанный препарат оставляли на 1 ч в темноте при 25 °С. После этого следовала 5-ти кратная его промывка от следов зонда, не проникшего в клетки нервных ганглиев, раствором Рингера для *Lymnaea*. Окислительный стресс вызывали добавлением к препарату трет-бутилгидропероксида (ТВНР) в конечной концентрации 2 мМ. Флуоресценцию клеток нервных ганглиев фиксировали посредством цифровой камеры UCMOS05100KPA (Altami, Россия), совмещенной с флуоресцентным микроскопом Axiovert 25 (Zeiss, Германия), используя Filter set 10 (EX BP 450–490, BS FT 510, EM BP 515–565). Оценку препаратов проводили через 5, 15, 30 и 60 мин после добавления ТВНР.

**Результаты и их обсуждение.** DCFDA представляет собой нефлуоресцирующий зонд, способный проникать через клеточную мембрану.

Внутри клетки под действием эстераз он деацетируется, а его окисление, в том числе и АФК, приводит к образованию высоко флуоресцирующего продукта – 2',7'-дихлорофлуоресцеина ( $\lambda_{ex}$  504 нм;  $\lambda_{em}$  529 нм). Установлено, что трет-бутилгидропероксид инициирует зеленую флуоресценцию избирательно в клетках исследованных ганглиев *Lymnaea* (правого и левого педального, правого париетального и висцерального). Максимальный уровень сигнала приходится на временной промежуток 30 минут после аппликации ТВНР. Он практически не выявляется сразу после добавления в среду инкубации (на 5 минут) ТВНР и снижается к 60 минут после инициации окислительного стресса. Необходимо отметить достаточно сильное фоновое свечение структур, не относящихся к нервным ганглиям прудовика (внутренняя выстилка стенки тела), даже после многократной отмычки полуинтактного препарата от следов зонда. Вместе с тем флуоресценция, сопоставимая по уровню с таковой для клеток, в которых наблюдается продукция АФК, приходящаяся на участки поверхности нервных ганглиев, отмечена не была.

В сочетании с предшествующим фотографированием нервных ганглиев при верхнем освещении препарата это позволяет визуализировать продукцию АФК в идентифицированных нейронах (рисунок 1). Такой подход в перспективе можно использовать для изучения устойчивости нейронов к действию АФК в зависимости от их морфофункциональных характеристик, поскольку степень изученности ЦНС *Lymnaea* чрезвычайно высока. Однако создание оптимальных условий для использования данного метода применительно к рассматриваемой модели нервных центров требуют дальнейшей корректировки.



Указано расположение идентифицированных нейронов, границы ряда нейронных кластеров, согласно [3], St – статист А – изображение при верхнем освещении, Б – флуоресцентное изображение

**Рисунок 1 – Продукция АФК в идентифицированных нейронах правого педального ганглия *Lymnaea stagnalis* при обработке тотального препарата ЦНС раствором трет-бутилгидропероксида**

**Выводы.** Витальные, мембранпроницаемые флуоресцентные зонды, в частности DCDFDA, могут быть использованы для оценки накопления АФК в индивидуальных нейронах из состава неповрежденных нервных ганглиев *Lymnaea stagnalis*, что открывает перспективы для исследования механизмов избирательной устойчивости нервных клеток к окислительному стрессу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Харитоновна В.Р., Сидоров А.В. Особенности накопления активных форм кислорода в первичной культуре нервных клеток *Lymnaea stagnalis* // Журн. Белорус. гос. ун-та. Биология. – 2021. – № 1. – С. 28–38.
2. Sidorov A.V. Neuromodulatory effects of hydrogen peroxide on central neurons in the feeding network of the mollusc *Lymnaea stagnalis* // J. Evol. Biochem. Physiol. – 2017. – Vol. 53, № 6. – P. 493–500.
3. Slade C.T., Mills J., Winlow W. The neuronal organisation of the paired pedal ganglia of *Lymnaea stagnalis* (L.) // Comp. Biochem. Physiol. A. – 1981. – Vol. 69, № 4. – P. 789–803.

## БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ

**Солкин А. А., Кузнецов В. И., Николаева А. Г.,  
Оленская Т. Л., Стороженкова А. А.**

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

**Введение.** История применения в лечебных целях горного климата, важнейшим терапевтическим фактором которого является природная гипобарическая гипоксия, насчитывает тысячелетия. Об этом свидетельствуют древнейшие книги индусов, китайцев, трактаты Плутарха, Гиппократ, Парацельса и другие источники. Горноклиматическое лечение – мягкое, физиологичное и при некоторых заболеваниях очень эффективное, поскольку используется целая гамма природных лечебных факторов, действующих на весь организм в целом. Гипобарическая гипокситерапия (ГБТ) осуществляется также в стационарных или передвижных барокамерах, в которых уменьшение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе создается за счет снижения барометрического давления («подъема» на высоту). Интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНГ) осуществляется с использованием гипоксических (со сниженным содержанием кислорода) газовых смесей (кислорода и азота), подаваемых для дыхания (через систему трубопроводов и кислородную маску)

из баллонов (дыхательных мешков) или от гипоксикаторов – специальных приборов, способных точно дозировать содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси. В настоящее время используется газовая гипоксическая смесь с содержанием кислорода (10-12%) и различные временные промежутки (интервалы) ее воздействия [1, 2].

**Цель.** Изучить влияние адаптации к гипоксии на изменения функционального состояния центральной нервной системы у пациентов, перенесших COVID-19, и у пациентов с ишемическим инсультом.

**Методы исследования.** Обследовано 36 пациентов (средний возраст  $56,7 \pm 6,9$  лет), перенесших COVID-19, у которых в комплекс реабилитации наряду с поливитаминами, физиотерапией, ЛФК, массажем была включена прерывистая гипобарическая адаптация. Все пациенты находились в состоянии ремиссии (60-120 дней от начала заболевания).

Также было обследовано 14 пациентов, перенесших ишемический инсульт в правом каротидном бассейне в возрасте от 45 до 62 лет (ранний восстановительный период), которые прошли курс ИНГ. Всем пациентам проводился стандартный неврологический осмотр с выяснением жалоб.

Группу сравнения составили 16 практически здоровых добровольца сопоставимого пола и возраста.

Адаптацию к гипоксии у пациентов, перенесших COVID-19, осуществляли с помощью многоместной медицинской вакуумной установки «Урал – Антарес». Основные ее параметры: длина – 9 метров, диаметр – 3 метра, вес – 16000 кг, объем лечебного отсека – 51 м., количество посадочных мест до 15 человек, максимальная высота подъема 10000 м. Курс ГБТ состоял из 10 сеансов по 60 минут на «высоте». Сначала были ступенчатые подъемы на высоту со скоростью 3-5 метров в секунду, а затем спуск со скоростью 2-3 метра в секунду.

Процедура ИНГ у пациентов после перенесенного ишемического инсульта осуществлялась на мембранной газоразделительной установке волоконного типа фирмы «Био-Нова-204» (г. Москва). Курс лечения состоял из 12-15 сеансов, которые проводили ежедневно.

Проводили регистрацию ЭЭГ на компьютерном электроэнцефалографе Нейрон-Спектр-4/ВП фирмы Нейрософт (г. Иваново, Россия) с применением международной системы установки электродов «10-20%» (монтаж «монополярный 16»). Анализировали волну P300 слуховых вызванных потенциалов (СВП) на значимые стимулы: межпиковую амплитуду N2/P3 (мкВ) и латентность P3 (мс). Также проводили автокорреляционный анализ ЭЭГ у пациентов с инсультом в восстановительном периоде. Обследование проводили в динамике до и после курса лечения.

Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции во всех анализируемых отведениях наблюдалось достоверное увеличение средних величин латентности компонента P300 СВП по сравнению с контрольной группой. Изменения средних значений амплитуды компонента P300 СВП у пациентов после COVID-19 были достоверно снижены по сравнению с контролем в отведениях от правого полушария головного мозга. При применении ГБТ у пациентов, перенесших COVID-19, в конце курса лечения наблюдалось достоверное уменьшение латентности компонента P300 СВП в анализируемых отведениях, как от правого, так и левого полушария головного мозга: Fp1A1 ( $p=0,02$ ), F4A2 ( $p=0,03$ ), F8A2 ( $p=0,02$ ), C3A1 ( $p=0,019$ ), C4A2 ( $p=0,017$ ), T5A1 ( $p=0,02$ ), T3A1 ( $p=0,04$ ), T4A2 ( $p=0,005$ ), P4A2 ( $p=0,02$ ), O2A2 ( $p=0,02$ ). Адаптация к гипоксии способствовала увеличению средних значений амплитуды компонента когнитивного вызванного потенциала P300 в отведениях F4A2 ( $p=0,008$ ), F8A2 ( $p=0,008$ ), T6A2 ( $p=0,03$ ), C4A2 ( $p=0,008$ ).

У пациентов, перенесших ишемический инсульт в правом каротидном бассейне, после курса ИНГ уменьшалась интенсивность головных болей, тяжесть и шум в голове, улучшалась работоспособность, память и внимание, сон, мышечная сила и чувствительность в конечностях, речевые функции.

У пациентов после перенесенного ишемического инсульта в правом каротидном бассейне, прошедших курс ИНГ, по данным автокорреляционного анализа ЭЭГ отмечалось увеличение средней частоты автокорреляционной функции в отведениях Fp1A1, Fp2A2, F3A1, F4A2, F7A1 ( $p<0,05$ ). Также статистически достоверно наблюдалось возрастание значений коэффициента автокорреляции в отведениях T5A1, T6A2, P3A1, P4A2 и O2A2.

**Выводы.** Таким образом, у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдается достоверное увеличение средних величин латентности и уменьшение амплитуды компонента P300 СВП, указывающие на наличие субклинических нарушений функционального состояния центральной нервной системы, проявляющихся снижением ресурса когнитивных функций.

Выявленные изменения амплитудно-временных параметров компонента P300 слуховых вызванных потенциалов свидетельствуют о положительном терапевтическом воздействии прерывистой гипобарической адаптации на когнитивные функции пациентов после COVID-19. На увеличение объема и скорости когнитивных процессов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, после курса лечения с использованием ГБТ указывает возрастание амплитуды и уменьшение латентности компонента P300 СВП.

При применении ИНГ у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта в правом каротидном бассейне отмечается увеличение средней частоты автокорреляционной функции в передне-лобных и лобных отведениях, а также – увеличение значений коэффициента автокорреляции в теменно-височных отведениях и правом затылочном отведении. Полученные данные свидетельствуют об улучшении функционального состояния головного мозга у пациентов в раннем восстановительном периоде по данным автокорреляционного анализа ЭЭГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Закощиков К.Ф. Гипокситерапия – «Горный воздух». – М.: «Бумажная галерея», 2002. – 64 с.
2. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. – М.: Нурохиа Medical, 1993. – 331 с.

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ К ОБУЧЕНИЮ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Степуро Т. Л., Кожемякин С. В., Тимошко А. Н., Ягело А. А.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Обучение в медицинском образовательном учреждении предъявляет повышенные требования к механизмам нервно-психической адаптации студентов. В процессе приспособления к новой среде выделяют различные интегральные аспекты адаптации: психолого-педагогический, социально-психологический, мотивационно-личностный [2].

**Цель.** В данном исследовании представлены результаты оценки различных аспектов адаптации студентов в зависимости от их пола.

**Методы исследования.** В середине декабря 2021 года было проведено анкетирование 322 студентов первого курса Гродненского государственного медицинского университета. Среди опрошенных лиц 71,9% составили девушки и 28,1% – юноши. В ходе анкетирования студенты отвечали на вопросы, затрагивающие их текущую академическую успеваемость, субъективную оценку успеваемости, сложности освоения изучаемого материала, трудности в адаптации, вовлеченность в общественную и научную деятельность, атмосферу в коллективе. Для объективной оценки уровня нервно-психического напряжения испытуемых был использован тест нервно-психической адаптации, разработанный в НИПНИ им. В. М. Бехтерева И. Н. Гурвичем [1]. Психофизиологический и эмоциональный компонент неспецифической адаптационной реакции студентов

изучали с применением скринингового опросника Л. Х. Гаркави [3]. В анкете, предложенной Л. Х. Гаркави, выделены несколько шкал, позволяющих оценить уровень тревожности, угнетения, раздражительности, утомления, работоспособности по скорости и продолжительности, выраженность аппетита, качество сна, общую активность и оптимизм как текущий эмоциональный настрой. На основании описанных характеристик выделяется четыре типа неспецифических адаптационных реакций: реакция тренировки, реакция спокойной активации, реакция повышенной активации и стресс-реакция. Статистическая обработка полученных данных выполнялись на персональном компьютере с помощью прикладных программ «Excel» и «Statistica 10.0». Для выявления значимости различий показателей между группами использовался U-тест.

**Результаты и их обсуждение.** Сравнение юношей и девушек по показателям академической успеваемости не выявило различий в среднем балле по основным медицинским предметам (анатомия, биология, медицинский уход). В то же время преимущественно девушки утверждали, что им сложно справляться с текущей учебной нагрузкой. Юноши чаще, чем девушки (45% против 26,2% соответственно), утверждали об отсутствии сложностей в адаптации к вузу, у девушек же чаще возникали сложности на начальных этапах обучения (48,3% против 60,5% соответственно для юношей и девушек). На момент обследования студенты обоих полов не различались по степени участия в общественной и научной жизни университета. Также не выявлено различий между юношами и девушками в оценке эмоциональной атмосферы в коллективе.

Объективная оценка нервно-психической адаптации студентов разного пола показала, что средний балл у девушек был значимо выше (32,2 балла по опроснику Гурвича), чем у юношей (21,7 балла по опроснику Гурвича). Согласно интерпретации авторов методики, средний балл студентов мужского пола соответствовал группе практически здоровых с неблагоприятными прогностическими признаками, в то время как показатель студенток относился к категории легкая патология.

Методика Гурвича также позволяет выявить факторы реагирования, обеспечивающие механизм адаптации: напряженность вегетативной регуляции, слабость «Я»-концепции, низкая эмоциональная толерантность и преобладание незрелых форм психических защит, фиксация и изоляция негативных эмоциональных реакций. Согласно полученным данным, девушки имели более высокое значение показателя, характеризующего напряжение вегетативного компонента адаптации, более низкую эмоциональную толерантность, а также более выраженную фиксацию и изоляцию негативных эмоций.

Анализ результатов опросника Гаркави выявил более высокий уровень тревожности, раздражительности, угнетения и усталости у девушек

по сравнению со студентами мужского пола. Достоверно ниже у студенток были показатели аппетита, активности и оптимизма как эмоционального настроения. При сравнении студентов разного пола по уровню работоспособности и качеству сна достоверных различий не наблюдалось. Перечисленные особенности адаптации девушек позволяют охарактеризовать их неспецифическую адаптационную реакцию скорее как приближенную к стресс-реакции, вызванной условиями обучения в высшем медицинском образовательном учреждении. Согласно интерпретации автором методики, у студентов мужского пола ответ на адаптацию к учебе в университете в среднем больше соответствует реакции повышенной активации.

Применение корреляционного анализа позволило обнаружить положительную взаимосвязь между субъективным восприятием адаптации к вузу студентов независимо от их пола и легкостью освоения учебной нагрузки, работоспособностью по скорости и продолжительности, более высоким качеством сна и уровнем оптимизма. Показатель субъективной адаптированности студентов был ниже, чем выше была сумма баллов и показатели отдельных факторов реагирования опросника нервно-психической адаптации по Гурвичу. Показатели тревожности, угнетенности, усталости, раздражительности также отрицательно коррелировали с субъективным восприятием приспособления к условиям медицинского университета.

Для студентов мужского пола уровень адаптации положительно коррелировал с легкостью освоения учебной нагрузки, большей вовлеченностью в общественную жизнь университета, высокой работоспособностью по скорости и продолжительности, лучшим качеством сна и большим оптимизмом. При этом обнаружена отрицательная связь адаптации с тревожностью и раздражительностью, фиксацией на негативных эмоциях и слабостью «Я»-концепции.

Девушки считали себя более адаптированными к условиям университета, если учебная нагрузка воспринималась ими как посильная или легкая, если сохранялась высокая работоспособность, если ниже были все показатели опросника Гурвича, а также ниже была тревожность, утомляемость и угнетенность, оцененные по методу Гаркави.

Анализ корреляций суммарного показателя теста Гурвича для всех студентов независимо от пола показал, что нервно-психическое напряжение в ходе адаптации растет у тех из них, кто имеет более высокую успеваемость в целом, а особенно по биологии, субъективно оценивает свою адаптацию как затрудненную, имеет более высокую степень утомления, раздражительности, угнетения и тревожности, имеет сниженную работоспособность, активность, аппетит и низкое качество сна. Причем для студентов мужского пола более высокое нервно-психическое напряжение было связано с высокой академической успеваемостью по биологии и анатомии, но не по медицинскому уходу, с меньшим желанием и возмож-

ностью посещать кружки и секции, низким уровнем активности и оптимизма, с более высокой тревожностью, угнетенностью, раздражительностью, усталостью.

У девушек суммарный балл по Гурвичу положительно коррелировал с тревожностью, угнетенностью, раздражительностью, усталостью и отрицательно с работоспособностью, активностью, оптимизмом и качеством сна. Девушки испытывали более сильное нервно-психическое напряжение, если субъективно оценивали свою успеваемость и адаптацию как неудовлетворительную, однако со средним баллом по предметам корреляции выявлено не было.

**Выводы.** Полученные результаты исследования позволяют выделить категории студентов, имеющих высокий уровень нервно-психического напряжения во время ранней адаптации к обучению на первом курсе медицинского университета. Среди юношей в группу риска дезадаптации могут попасть студенты с высокой успеваемостью, характеризующиеся низким уровнем активности и оптимизма, более высокой тревожностью, раздражительностью, усталостью и угнетением. В отличие от юношей, среди девушек в особом психолого-педагогическом сопровождении могут нуждаться те из них, кто воспринимает сложность освоения материала как высокую, субъективно оценивают свою адаптацию как затрудненную, отличается высокой тревожностью, раздражительностью, угнетением и усталостью, имеет низкую активность, работоспособность и оптимизм, нарушения сна.

Таким образом, учет гендерных особенностей студентов позволит выбрать более чувствительные критерии оценки их адаптации, подобрать методы коррекции, которые будут наилучшим образом способствовать приспособлению студентов к новой среде.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гурвич И.Н. Тест нервно-психической адаптации // Вестник гипнологии и психотерапии. – 1992. – № 3. – С. 46–53.
2. Парахонский А.П. Социальная адаптация студентов в процессе обучения в вузе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 11. – С. 85–86.
3. Хурса Р.В., Еремина Н.М., Корзун Н.Н. Скрининговые методы оценки адаптации организма в амбулаторной практике: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2018. – 43 с.

# ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В СТВОЛЕ МОЗГА И МОЗЖЕЧКЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕЙРОТОКСИКОЗЕ

Титко О. В.<sup>1</sup>, Лукиенко Е. П.<sup>1</sup>, Канунникова Н. П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси

<sup>2</sup>Гродненский государственный университет имени Янки Купалы  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Окислительный стресс является неперенным компонентом развития метаболических нарушений в мозге. Известно, что соотношение NADP/NADPH играет значительную роль в поддержании редокс-баланса в процессах нейродегенерации. Недостаточное поступление в нейроны глюкозы, необходимой для регенерации NADPH в пентозофосфатном пути, может также усугублять выраженность окислительного стресса [3, 4].

**Цель.** Нами была изучена способность производных пантотеновой кислоты уменьшать изменения окислительно-восстановительного баланса и пентозофосфатного пути энергетического метаболизма на фоне алюминиевого нейротоксикоза в стволе мозга и мозжечке, играющих важную роль в поддержании позы тела и тонкой регуляции произвольной двигательной активности.

**Методы исследования.** Эксперимент выполнен на 35 самках крыс линии Wistar CRL: (WI) WUBR массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на пять экспериментальных групп по 7 особей в каждой. Для развития алюминиевого нейротоксикоза крысам в течение 6 недель ежедневно вводили хлорид алюминия (200 мг/кг внутривентрикулярно). С первого дня 5-й недели эксперимента на фоне продолжающегося введения хлорида алюминия ежедневно вводили производные пантотеновой кислоты – пантенол, пантетин или гомопантотеновую кислоту. Крыс декапитировали, в условиях холода извлекали головной мозг и выделяли ствол мозга и мозжечок. Развитие ОС оценивали по содержанию тиобарбитурат-реагирующих соединений (ТБКРС) [2]. Активность ферментов пентозофосфатного пути глюкозо-6-фосфатдегидро-геназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы измеряли спектрофотометрически [5]. Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с использованием программ Microsoft Excel 2016, GraphPad Prism 6.0. Достоверность межгрупповых различий оценивали, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением теста Тьюки. Во всех случаях статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Нами установлено, что в стволе мозга на фоне алюминиевой нейродегенерации наблюдалась активация процессов свободнорадикального окисления (повышение уровня свободных ТБКРС на 30%) (таблица 1). Пантенол, пантетин и гомопантотеновая кислота, вводимые на фоне  $AlCl_3$ , проявили выраженное нейропротекторное действие в отношении показателей активности ПОЛ в стволе мозга.

Изучение интенсивности метаболизма по пентозофосфатному пути показало наличие активации и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (на 16–18%) в стволе мозга (таблица 2). В присутствии производных пантотената активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы вернулась к значениям в контрольной группе, тогда как активность 6-фосфоглюконатдегидрогеназы возвратилась к контрольным значениям при действии пантенола, но не пантетина или гомопантотеновой кислоты.

Таблица 1 – Влияние производных пантотеновой кислоты на уровень ТБК-реагирующих соединений (ТБКРС) в стволе мозга крыс на фоне хлорида алюминия ( $M \pm SD$ ,  $n=7$ )

Группы	ТБКРС, нмоль/мг белка
Контроль	1,30±0,14
$AlCl_3$	1,87±0,18*
$AlCl_3$ + пантенол	1,32±0,17 <sup>#</sup>
$AlCl_3$ + пантетин	1,35±0,11 <sup>#</sup>
$AlCl_3$ + гомопантотеновая кислота	1,40±0,10 <sup>#</sup>

Примечание – \* –  $p < 0,05$  по отношению к контролю; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к  $AlCl_3$ .

Таблица 2 – Влияние производных пантотеновой кислоты на активность ферментов окислительного этапа пентозофосфатного пути (нмоль НАДФН/мг белка/мин) в стволе мозга крыс на фоне хлорида алюминия ( $M \pm SD$ ,  $n=7$ )

Группы	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	6-фосфоглюконатдегидрогеназа
Контроль	33,5±1,3	26,4±1,9
$AlCl_3$	40,9±2,3*	31,3±1,9*
$AlCl_3$ + пантенол	35,5±1,5 <sup>#</sup>	29,1±1,2
$AlCl_3$ + пантетин	36,1±1,3	32,5±1,4*
$AlCl_3$ + гомопантотеновая кислота	36,6±1,3	32,7±1,2*

Примечание – \* –  $p < 0,05$  по отношению к контролю; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к  $AlCl_3$ .

В мозжечке также наблюдалось развитие окислительного стресса, о чем свидетельствует повышение содержания ТБКРС на 43% (таблица 3). Однако в присутствии изученных производных пантотената уровень конечных продуктов ПОЛ возвращался к значениям в контрольной группе.

Что касается интенсивности метаболизма по пентозофосфатному пути, то на фоне алюминиевого нейротоксикоза активность обоих ферментов в мозжечке повысилась на 20% и на 35% соответственно (таблица 4). Введение пантенола, пантетина или гомопантотеновой кислоты на фоне  $AlCl_3$  привело к возвращению активности ферментов пентозофосфатного пути к соответствующим значениям в контрольной группе.

Таблица 3 – Влияние производных пантотеновой кислоты на содержание ТБК-реагирующих соединений (ТБКРС, нмоль/мг белка) в мозжечке на фоне хлорида алюминия ( $M \pm SD$ ,  $n=7$ )

Группы	ТБКРС
Контроль	1,34 $\pm$ 0,12
$AlCl_3$	1,92 $\pm$ 0,15*
$AlCl_3$ +пантенол	1,29 $\pm$ 0,12 <sup>#</sup>
$AlCl_3$ +пантетин	1,37 $\pm$ 0,11 <sup>#</sup>
$AlCl_3$ +гомопантотеновая кислота	1,38 $\pm$ 0,16 <sup>#</sup>

Примечание – \* –  $p < 0,05$  по отношению к контролю; # –  $p < 0,05$  по отношению к  $AlCl_3$ .

Таблица 4 – Влияние производных пантотеновой кислоты на активность ферментов окислительного этапа пентозофосфатного пути (нмоль НАДФН/мг белка/мин) в мозжечке на фоне хлорида алюминия ( $M \pm SD$ ,  $n=7$ )

Группы	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	6-фосфоглюконат-дегидрогеназа
Контроль	30,9 $\pm$ 1,1	22,9 $\pm$ 1,2
$AlCl_3$	37,1 $\pm$ 1,8*	30,9 $\pm$ 0,9*
$AlCl_3$ + пантенол	32,3 $\pm$ 1,3 <sup>#</sup>	25,24 $\pm$ 2,1 <sup>#</sup>
$AlCl_3$ + пантетин	35,1 $\pm$ 2,1	27,9 $\pm$ 1,0
$AlCl_3$ + гомопантотеновая кислота	33,4 $\pm$ 1,4	26,2 $\pm$ 1,2

Примечание – \* –  $p < 0,05$  по отношению к контролю; # –  $p < 0,05$  по отношению к  $AlCl_3$ .

**Выводы.** Полученные нами данные свидетельствуют, что введение  $AlCl_3$  приводит к развитию окислительного стресса, проявляющегося не только в больших полушариях мозга, как было показано нами ранее [1], но также в стволе мозга и мозжечке, которые отвечают за комплексную регуляцию движений. Наблюдающаяся при этом активация метаболизма по пентозофосфатному пути, по-видимому, носит компенсаторный характер, что может быть обусловлено напряженностью процессов поддержания энергообеспечения в условиях нейротоксического действия хлорида алюминия. Введение производных пантотеновой кислоты на фоне  $AlCl_3$  приводит к возвращению изученных нами показателей к значениям таковых в контрольной группе, причем наиболее выраженное корригирующее действие проявляется у пантенола.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Семенович Д.С., Канунникова Н.П., Мойсеенок А.Г. Окислительный стресс в митохондриях мозга при алюминиевом нейротоксикозе и введении модуляторов биосинтеза глутатиона и кофермента А // Доклады НАН Беларуси. Сер.мед.наук.– 2020. – Т. 64, № 1.– С. 78–85.
2. Ďurfinová M., Brechtlová M., Líška V. et al. Comparison of spectrophotometric and HPLC methods for determination of lipid peroxidation products in rat brain tissues // Chem. Pap. – 2007. – Vol. 61, № 4. – P. 321–325.
3. Jones D.P. Radical-free biology of oxidative stress // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 849–868.
4. Liu Z., Zhou T., Ziegler A.C. et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–11.
5. Ninfali P., Alnigi A., Pompella A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity is higher in the olfactory bulb than in other brain regions // Brain Res. – 1997. – Vol. 744. – P. 138–142.

## **ДИНАМИКА ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В ОТВЕТ НА ДОЗИРОВАННУЮ ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ С УЧЕТОМ ТИПА ПРЕОБЛАДАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ (НА ПРИМЕРЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ИГРОВЫХ ВИДОВ СПОРТА)**

**Титова Е. М.<sup>1</sup>, Барановская Е. А.<sup>2</sup>, Захаревич А. Л.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр спорта  
Минск, Беларусь

**Введение.** Известно, что долговременная адаптация спортсменов к физическим нагрузкам сопровождается изменением морфофункциональных показателей, механизмов регуляции и структуры метаболизма [2].

Максимальное потребление кислорода является одним из лимитирующих факторов физической работоспособности, величина потребления кислорода на уровне порога анаэробного обмена (ПАНО) служит индикатором тренированности и используется для мониторинга эффективности тренировок. Динамика уровня потребления кислорода в ответ на дозированную физическую нагрузку является аллостатическим механизмом и представляет собой пластическую константу, которая определяет способность организма приспособливаться и формировать долго-срочное состояние адаптации [3]. Об уровне адаптации спортсменов к аллостатическим нагрузкам в рамках спортивной деятельности можно судить по скорости процессов мобилизации кардиореспираторной системы и индивидуальным особенностям вегетативной регуляции ритма сердца [1].

**Цель.** Оценка динамики уровня потребления кислорода в ответ на стандартную ступенчатовозрастающую нагрузку с учетом преобладания типа вегетативной регуляции у представителей игровых видов спорта.

**Методы исследования.** Исследование выполнялось на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр спорта» в лаборатории медико-биологических исследований. 136 высококвалифицированных спортсменов (94 мужчины и 42 женщины), представители игровых видов спорта в возрасте 18-35 лет, выполняли спировелоэргометрический тест с газоанализом «до отказа». Регистрация вариабельности ритма сердца (ВРС) проводилась на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр» до выполнения нагрузочного тестирования. Потребление кислорода определялось на газоанализаторе Schiller в ходе выполнения нагрузочной пробы с использованием протокола со ступенчатовозрастающей нагрузкой. Мощность первой ступени составляла 50 Вт, длительность ступени – 1 минута, шаг нагрузки – 25 Вт. Измерение уровня потребляемого кислорода и выделяемого углекислого газа производилось каждые 10 секунд, регистрировались показатели газообмена, эргометрии и параметры кардиореспираторного ответа на дозированную нагрузку. Полученные данные были систематизированы и проанализированы с использованием программы STATISTICA (версия 10.0, StatSoft, Inc). Результаты исследования представлены в таблицах в формате Me [ИКР], где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах. Достоверность различий между показателями в выборках определяли с помощью критерия Манна-Уитни (статистически значимые различия при  $p \leq 0,05$ ). Силу и направленность связей между показателями динамики потребления кислорода и ВРС в группах – с расчетом коэффициента корреляции Спирмана ( $r$ ) (статистически значимые связи при  $p \leq 0,05$ ). Исследование проводилось в соответствии с действующей версией Хельсинской декларации. Все спортсмены дали письменное информированное согласие на проведение исследования.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно классификации преобладающих типов вегетативной регуляции ритма сердца, предложенной Н. И. Шлык [4], спортсмены были поделены на группы: III тип – умеренное преобладание автономного контура регуляции (69% мужчин и 67% женщин), IV тип – выраженное преобладание автономного контура регуляции (31% мужчин и 33% женщин). I и II типы – умеренное и выраженное преобладание центрального контура регуляции соответственно из анализа были исключены в связи с количеством выборки менее 5 человек в каждой из этих групп.

Динамику потребления кислорода на ступенях нагрузки, к величине потребления кислорода на уровне ПАНО и максимального потребления кислорода (мл/мин/кг) выражали в процентах к величине потребления кислорода исходно сидя (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика уровня потребления кислорода на ступенях нагрузки у спортсменов игровых видов спорта

Показатель, %	Мужчины		Женщины	
	I тип (n=65)	II тип (n=29)	III тип (n=28)	IV тип (n=14)
Прирост потребления O <sub>2</sub> к 1 минуте теста	134,12 [103,58; 163,89]	139,59* [118,11; 162,82]	135,73 [113,75; 147,69]	170,87 [136,59; 220,69]
Прирост потребления O <sub>2</sub> на уровне ПАНО	638,23* [529,77; 749,51]	708,63 [547,81; 962,82]	491,36 [414,63; 573,15]	588,88** [523,60; 766,20]
Прирост потребления O <sub>2</sub> на уровне МПК	794,85* [700,76; 964,95]	959,19 [729,90; 1027,22]	638,03 [578,65; 751,58]	740,52** [688,98; 1062,83]

Примечание – \* – гендерные достоверные различия показателя между группами  $p \leq 0,05$ ; \*\* – достоверные различия показателя у женщин между группами  $p \leq 0,05$ .

Скорость мобилизации кардиореспираторной системы в ответ на дозированную физическую нагрузку в группах мужчин и женщин имела достоверные различия. У мужчин, с умеренным преобладанием автономного контура вегетативной регуляции (III тип), скорость прироста уровня потребления кислорода к величине на уровне ПАНО (638,23% и 794,85% соответственно) и к величине на уровне максимального потребления кислорода (491,36% и 638,03% соответственно) достоверно выше, чем у женщин с этим же типом ВРС. У мужчин с выраженной ваготонией (IV тип) величина потребления кислорода к нагрузке на 1 минуте теста достоверно ниже, чем у женщин с выраженной автономной регуляцией (139,59% и 170,87% соответственно).

Выявлено, что у женщин с выраженным преобладанием автономной регуляции (IV тип), прирост потребления кислорода к величине на уровне ПАНО (588,88% и 491,36%, соответственно) и на уровне максимального потребления кислорода (740,52% и 638,03%, соответственно) достоверно выше, чем у женщин с умеренным преобладанием автономного контура вегетативной регуляции (III тип). У мужчин между группами с различным уровнем вегетативной регуляции достоверных различий не выявлено.

Значимых взаимосвязей показателей variability ритма сердца в покое и показателей динамики уровня потребления кислорода в ответ на дозированную физическую нагрузку, как мужчин, так и у женщин не выявлено.

#### **Выводы:**

1. Скорость мобилизации кардиореспираторной системы в ответ на дозированную физическую нагрузку имеет достоверные гендерные различия.

2. У женщин с выраженным преобладанием автономного контура регуляции (IV тип) динамика скорости потребления кислорода к величине на уровне ПАНО и на уровне пиковой мощности достоверно выше, чем у женщин с умеренным преобладанием автономной регуляции (III тип).

3. Как у мужчин, так и у женщин достоверно значимых взаимосвязей между показателями динамики уровня потребления кислорода в ответ на дозированную физическую нагрузку и показателями variability ритма сердца в покое не выявлено.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гаврилова Е.А., Использование variability ритма сердца в оценке успешности спортивной деятельности // Практическая медицина. – 2015. – № 3-1 (88). – С. 52–57.

2. Кудря О.Н., Белова Л.Е., Капилевич Л.В. Адаптация сердечно-сосудистой системы спортсменов к нагрузкам разной направленности // Вестн. Том. гос. ун-та. – 2012. – № 356. – С. 162–166

3. Севрюкова Г.А. Реостаз, аллостаз и аллостатическая нагрузка: что понимается под этими терминами? // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 10 (124). – С. 1–3.

4. Шлык Н.И. Нормативы вариационного размаха кардиоинтервалов в покое и ортостазе при разных типах регуляции у лыжников-гонщиков в тренировочном процессе // Наука и спорт: современные тенденции. – 2021. – № 4. – С. 35–50.

# РОЛЬ КЛЕТОК КУПЕРА В ЗАЩИТНОМ ДЕЙСТВИИ ДОНОРА СЕРОВОДОРОДА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ

Ходосовский М. Н., Ходосовский Г. М.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Защитный эффект газотрансмиттера сероводорода на окислительные повреждения печени при ишемии-реперфузии нуждается в дополнительном исследовании. Известно, что сероводород как восстановитель может вступать в прямую реакцию со свободными радикалами кислорода. Однако в печени важную регуляторную роль играют клетки Купфера. Имеющиеся данные о роли клеток Купфера в развитии окислительного стресса при ишемии-реперфузии печени противоречивы. Установлено, что активация этих клеток при ишемии-реперфузии может усиливать повреждения печени, потенцируя воспалительный процесс и нарушения микроциркуляции [4]. Вместе с тем ряд исследований показали, что купферовские клетки способны оказывать защитный эффект при реперфузии печени [3, 5].

**Цель.** Изучить изменения показателей перекисного окисления липидов, активность трансаминаз крови при введении блокатора клеток Купфера – хлорида гадолиния на фоне применения гидросульфида натрия при ишемии-реперфузии печени у крыс.

**Методы исследования.** Опыты выполнены на белых взрослых крысах-самцах массой 280-340 г. Ишемию печени вызывали маневром Прингла (*Pringle maneuver*) в течение 30 минут [2]. Реперфузионный период длился 2 часа. В конце исследования забирали ткани печени для исследования параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса и кровь для оценки активности маркерных ферментов повреждения мембран гепатоцитов - аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) кинетическим методом с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Сорма» (Польша). Животных разделили на четыре группы: 1-я группа (n=10) – контрольная; во 2-й группе (n=10) моделировали ИРП; в 3-й группе (n=6) – за 48 ч и 24 ч до ИРП вводили хлорид гадолиния ( $GdCl_3$ , Sigma, в/б, 10 мг/кг) [6]; в 4-й группе (n=6) – опыты проводили как в 3-й группе, но за 5 минут до начала реперфузии вводили гидросульфид натрия ( $NaHS$ , Sigma, в/в, 14 мкмоль/кг). Содержание МДА оценивали по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой, которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета [1]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента или U-теста,

в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Влияние хлорида гадолиния на изучаемые параметры при ишемии-реперфузии в условиях введения гидросульфида натрия у крыс представлено в таблице 1. Показано, что уровень МДА в печени в конце реперфузии у животных, получавших NaHS на фоне GdCl<sub>3</sub>, не повышается по отношению к группе ИРП с NaHS. Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови у крыс, получавших NaHS, при ИРП понижалась на 47,0% ( $p < 0,05$ ) и 53,0% ( $p < 0,01$ ) соответственно по отношению к животным с ИРП. Введение NaHS на фоне GdCl<sub>3</sub> не приводило к увеличению или снижению трансаминаз крови по отношению к 3-й группе (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние хлорида гадолиния (GdCl<sub>3</sub>) на содержание продуктов перекисного окисления липидов в печени при ишемии-реперфузии у крыс в условиях введения гидросульфида натрия (M±m)

Показатель	Контроль	Ишемия-реперфузия печени	Ишемия-реперфузия печени +NaHS	Ишемия-реперфузия печени +GdCl <sub>3</sub> +NaHS
n	10	10	10	6
Малоновый диальдегид <sub>печ</sub> , мкмоль/г	24,94 ± 1,59	39,42 ± 2,1*	26,91 ± 1,22#	27,78 ± 1,7#
АлАТ <sub>пл</sub> , Ед/л	33,5 ± 5,05	314,5 ± 36,46*	166,7 ± 9,8*#	171,7 ± 19,4*#
АсАТ <sub>пл</sub> , Ед/л	38,8 ± 5,67	351,5 ± 39,07*	165,2 ± 11,0*#	158,9 ± 12,2*#

Примечание – пл – плазма, печ – гомогенат печени. Достоверное различие по отношению к контролю (\*), к группе ИРП (#).

**Выводы.** Таким образом, использование хлорида гадолиния при ишемии-реперфузии печени в условиях введения гидросульфида натрия не приводит к ухудшению параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса печени и росту активности маркерных ферментов повреждения гепатоцитов (АлАТ, АсАТ) в крови в остром реперфузионном периоде. Данные исследования показывают, что защитный эффект донора сероводорода при ишемии-реперфузии печени не связан с изменением активности клеток Купфера.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 3-е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 896 с.
2. Dixon E., Vollmer C.M., Bathe O.F., Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection // Am. J. Surg. – 2005. – Vol. 190. – P. 75–86.

3. Ellett J.D. et al. Murine Kupffer cells are protective in total hepatic ischemia/reperfusion injury with bowel congestion through IL-10 // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184, № 10. – P. 5849–5858.

4. Fahrner R. et al. Role of NK, NKT cells and macrophages in liver transplantation // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 27. – P. 6135–6144.

5. Ju C., Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies // Cell. Mol. Immunol. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 316-327.

6. Wang, B. Protective effect of gadolinium chloride on early warm ischemia/reperfusion injury in rat bile duct during liver transplantation / B. Wang [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 1: e52743.

## **ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ТРАНСАМИНАЗ КРОВИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДУЛИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ КУПФЕРОВСКИХ КЛЕТОК**

**Ходосовский Г. М.**

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** В печени важную регуляторную роль играют клетки Купфера. Они являются источником большого количества цитокинов, которые способны влиять на работу гепатоцитов, функцию эндотелия и звездчатых макрофагов (клеток Ито). Имеющиеся данные о роли клеток Купфера в развитии реперфузионных повреждений печени противоречивы. Установлено, что активация этих клеток при ишемии-реперфузии может усиливать повреждения печени, потенцируя воспалительный процесс и нарушения микроциркуляции [3]. Вместе с тем ряд исследований показали, что купферовские клетки способны оказывать защитный эффект при реперфузии печени [2, 4].

**Цель.** Изучить активность трансаминаз крови при введении блокатора клеток Купфера – хлорида гадолиния при ишемии-реперфузии печени у крыс.

**Методы исследования.** Опыты выполнены на белых взрослых крысах-самцах массой 280-340 г. Ишемию печени вызывали маневром Прингла (*Pringle maneuver*) в течение 30 минут [1]. Реперфузионный период длился 2 часа. В конце исследования забирали кровь для оценки активности маркерных ферментов повреждения мембран гепатоцитов – аланин- и аспартатаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) кинетическим методом с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Cormay» (Польша).

Животных разделили на три группы: 1-я группа (n=10) – контрольная; во 2-й группе (n=10) моделировали ИРП; в 3-й группе (n=6) – за 48 ч и 24 ч до ИРП вводили хлорид гадолиния (GdCl<sub>3</sub>, Sigma, в/б, 10 мг/кг) [5]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента или U-теста в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при p<0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что активность АлАТ и АсАТ в плазме крови у крыс при ИРП повышалась в 9,4 (p<0,001) и 9,1 (p<0,001) раза соответственно по отношению к контрольным животным. Введение GdCl<sub>3</sub> приводило к снижению активности трансаминаз крови по отношению ко 2-й группе (табл. 1). Так, активность АлАТ в крови в 3-й группе крыс понизилась на 40,9% (p<0,01), а АсАТ – на 48,7% (p<0,01). Полученные данные указывают на снижение активности трансаминаз крови при ишемии-реперфузии печени у крыс в условиях ингибирования купферовских клеток. Возможно, данный эффект обусловлен снижением уровня провоспалительных цитокинов в печени, что снижает степень вторичной альтерации гепатоцитов в реперфузионном периоде.

**Выводы.** Таким образом, использование хлорида гадолиния при ишемии-реперфузии печени приводит к снижению активности трансаминаз крови, что указывает на уменьшение реперфузионных повреждений гепатоцитов после ишемии. Данные исследования показывают, что снижение активности клеток Купфера при ишемии-реперфузии печени может оказывать защитный эффект в постишемическом периоде.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dixon E., Vollmer C.M., Bathe O.F., Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection // *Am. J. Surg.* – 2005. – Vol. 190. – P. 75–86.
2. Ellett J.D. et al. Murine Kupffer cells are protective in total hepatic ischemia/reperfusion injury with bowel congestion through IL-10 // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, № 10. – P. 5849–5858.
3. Fahrner R. et al. Role of NK, NKT cells and macrophages in liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 27. – P. 6135–6144.
4. Ju C., Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies // *Cell. Mol. Immunol.* – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 316–327.
5. Wang B. et al. Protective effect of gadolinium chloride on early warm ischemia/reperfusion injury in rat bile duct during liver transplantation // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 1–6.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ

Черная М. Н.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

Терапия обогащенной тромбоцитами плазмой привлекает большое внимание в научной сфере благодаря широкому спектру действий, а также потенциальному регенеративному эффекту. За последние несколько лет к данной терапии возник большой интерес в разных сферах. По данным PubMed, по этой теме было опубликовано более 8000 статей, из которых более 6000 – за последние 10 лет [6].

Плазмолифтинг – методика, основанная на использовании центрифугированной фракции крови, которая содержит высокую концентрацию тромбоцитов в небольшом объеме плазмы. Оптимальная концентрация тромбоцитов, рекомендуемая для качественного лечения, составляет около 1 миллиона тромбоцитов/мкл [2].

Плазма, обогащенная тромбоцитами, представляет собой аутологичную сыворотку, содержащую высокие концентрации тромбоцитов и факторов роста. Секреция факторов роста из  $\alpha$ -гранул начинается через 10 минут после введения обогащенной тромбоцитами плазмы, и не менее 95% из них высвобождаются в течение одного часа. В течение семи дней тромбоциты продолжают производить и выделять дополнительные факторы роста [6].

В настоящий момент известно более 30 факторов роста, содержащихся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. Также установлено, что  $\alpha$ -гранулы тромбоцитов содержат митогенные и хемотаксические факторы роста, такие как тромбоцитарные факторы роста (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), два трансформирующих фактора роста (TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста эпителия (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1 и IGF-2) [1].

Действия этих факторов на процессы, происходящие в клетке, и последовательность регенерации тканей были тщательно изучены. Доказано, что за счет широкого диапазона факторов роста обогащенная тромбоцитами плазма активирует образование коллагена, стимулирует регенерацию тканей, обеспечивает гемостаз, индуцирует рост эндотелия и сосудов, уменьшает боль, обладает противовоспалительным эффектом, снижает риск инфекционных осложнений, предотвращает послеоперационные осложнения. В основе этих эффектов лежит синергичное взаимодействие с местными клетками, обуславливающее специфические реак-

ции пролиферации, клеточной миграции и синтез экстрацеллюлярного матрикса [1].

Эффект плазмы, обогащенной тромбоцитами, и других концентратов тромбоцитов обусловлено высвобождением множества факторов, участвующих в восстановлении и регенерации тканей. После активации тромбоцитов образуется тромбоцитарная пробка, которая действует как временный внеклеточный матрикс, позволяя клеткам пролиферировать и дифференцироваться. Исследования *in vitro* популярны, поскольку различные параметры в этих исследованиях можно точно контролировать и результаты исследований получаются быстро. Несколько исследований показали, что клетки реагируют на богатую тромбоцитами плазму дозозависимым образом. Graziani et al. установили, что *in vitro* максимальный эффект на пролиферацию остеобластов и фибробластов достигается при концентрации тромбоцитов, которая в 2,5 раза превышает исходное значение. В то время как клинические данные, представленные Park et al., показали, что для достижения положительного результата необходимо более чем 5-кратное увеличение уровня тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем [3].

Наиболее известная физиологическая роль тромбоцитов – гемостатическая, при нарушении целостности сосудистой стенки они накапливаются в местах повреждения тканей, путем инициации экспрессии интегринов и селектинов, которые стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов. Однако активированные тромбоциты высвобождают множество про- и противовоспалительных медиаторов, которые способны вызывать боль, но также могут уменьшать воспаление и боль. После применения типичная PRP изменяется микроокружение перед восстановлением и регенерацией тканей посредством множества сложных путей, связанных с анаболическими и катаболическими процессами, пролиферацией, дифференцировкой клеток и регуляцией стволовых клеток. Эти характеристики привели к внедрению применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при различных клинических патологических состояниях, которые обычно связаны с хронической болью [3].

В проведенных ранее исследованиях было доказано, что плазма, обогащенная тромбоцитами, обладает антиоксидантными свойствами и способствует ингибированию окислительного стресса. Окислительный стресс возникает в результате перепроизводства активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота, которые в последующем приводят к перекисному окислению липидов и разрушению клеточных мембран. Малоновый диальдегид (МДА) является вторичным метаболитом и индикатором перекисного окисления липидов. В опытах на крысах *in vivo* окислительный стресс моделировали путем создания ожоговой раны, затем оценивали уровень МДА и NO в крови и тканях. На ранней стадии

ожоговой раны уровни МДА и NO увеличивались, после подкожных инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы данные уровни этих показателей снижались. Исследование показало, что местное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, снижало уровни МДА и NO в крови на 76,6% и 96,8% соответственно [4].

Есть исследования, демонстрирующие ингибирующий эффект монооксида азота на агрегацию тромбоцитов. Например, в опытах *in vitro* при инкубировании плазмы, обогащенной тромбоцитами, нитритом натрия в разных концентрациях наблюдался дозозависимый эффект снижения уровня агрегации тромбоцитов [5].

Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, является перспективным направлением и нуждается в дальнейших исследованиях, в частности изучение антиоксидантных свойств и влияние на кислородзависимые процессы крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев В.Л., Коган М.И., Михайлов И.В. и др. Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами: что это и для чего? // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 67–77.
2. Dhurat R., Sukesh M.S. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective // Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery. – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 189–197.
3. Everts P., Onishi K., Jayaram P. et al. Platelet-rich plasma: New performance understandings and therapeutic considerations in 2020 // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 20. – P. 1–36.
4. Josh F., Soekamto T., Adriani J. et al. The Combination of Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet-Rich Plasma Reduces Malondialdehyde and Nitric Oxide Levels in Deep Dermal Burn Injury // 2021. – Vol. 14. – P. 3049–3061.
5. Kadan M., Doğanci S., Yildirim V. et al. In vitro effect of sodium nitrite on platelet aggregation in human platelet rich plasma – Preliminary report // 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 3935–3939.
2. Vladulescu D., Scurtu L., Simionescu A. et. al. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Dermatology: Cellular and Molecular Mechanisms of Action // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, № 7. – P. 1–17.

# ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Шишко В. И., Балабанович Т. И.

Гродненский государственный медицинский университет  
Гродно, Беларусь

**Введение.** Фибрилляция предсердий (ФП) одна из наиболее частых аритмий с распространенностью 1-3% во взрослой популяции. Тяжелые последствия ФП обусловлены риском возникновения инсульта, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, приводя к суммарному увеличению смертности в 3,5 раза [1]. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) в 2-3 раза чаще встречается у мужчин, увеличивается с возрастом и встречается во взрослой популяции в 16-50% [2]. По результатам исследования «The Sleep Heart Health Study» установлено, что пациенты с СОАС имеют в 4 раза выше шанс развития ФП [3]. С 2007 года Европейским обществом кардиологов (ESC) СОАС был официально признан независимым фактором развития ФП, однако влияние СОАС на течение и прогрессирования ФП изучено недостаточно, что и определяет актуальность настоящего исследования.

**Цель.** Изучить на основании комплекса клинико-инструментальных исследований и динамического наблюдения влияние СОАС на клиническое течение и исходы ФП.

**Методы исследования.** Обследованы 158 пациентов с ФП, с учетом результатов кардиореспираторного мониторинга (КРМ) они были разделены на две группы: группа F – пациенты с ФП без СОАС (n=43); группа FA – пациенты с ФП и СОАС (n=115). Среди пациентов, включенных в исследование, 87 пациентов страдали пароксизмальной ФП (ПарФП), 52 пациента – персистирующей ФП (ПерФП) и 19 пациентов имели постоянную ФП (ПостФП).

Всем исследуемым проводили физикальный осмотр, антропометрию, определяли индекс дневной сонливости (ИДС) по Эпвортской шкале, регистрацию ЭКГ, эхокардиографию. Диагностика, классификация форм ФП, стратегия восстановления синусового ритма (СР), стратификация риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) проводились на основании рекомендаций ESC (2020) [1]. Для верификации СОАС всем пациентам проводили КРМ с использованием «Кардиотехника-04-3Р» (ИНКАРТ, Россия). Обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения «КТ Result 2» (версия 2.4.156), с расчетом индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекса гипоксемии (ИГ) и ряда других респираторных показателей. Все пациенты наблюдались в течении 1 года, с еже-

квартальным анализом медицинской документации, с целью оценки удержания синусового ритма (СР), рецидива и прогрессирования ФП после медикаментозной кардиоверсии (МКВ), и электроимпульсной терапии (ЭИТ). Полученные данные обработаны с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, AXXAR207F394425FA-Q).

**Результаты и их обсуждение.** У 87 пациентов с ПарФП СР восстановлен МКВ с использованием антиаритмических препаратов (ААП) IC либо III классов. По истечении однолетнего периода наблюдения у 34 (39,08%) пациентов сохранился СР – подгруппа non-R1, у 53 (60,92%) произошел рецидив ФП подгруппа R1. Пациенты обеих подгрупп были сопоставимы между собой по возрасту, достоверных различий в отношении вредных привычек, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ИДС не выявлено ( $p > 0,05$ ). В подгруппа R1 преобладали мужчины ( $p = 0,035$ ). СОАС верифицирован у 57 (65,52%) выборки, при этом преобладал среди пациентов R1 ( $p < 0,001$ ). Переход из ПарФП в ПерФП установлен у 15 (17,24%) пациентов, среди всех пациентов с прогрессированием ФП у 14 (93,33%) выявлен СОАС различной степени тяжести (2 пациента с легкой степенью, 4 пациента со средней степенью тяжести и 8 пациентов с тяжелой степенью СОАС). Медиана значения ИАГ и ИГ у пациентов подгруппа R1 составила 18 (9; 28) эпиз./ч и 7 (2; 17) соответственно, у пациентов подгруппа non-R1 – 4 (3; 6) эпиз./ч и 1 (0; 4) соответственно ( $p < 0,001$ ). Выявлена достоверная корреляционная связь между временем свободы от ФП после эффективной МКВ и ИАГ ( $R = -0,729$ ;  $p < 0,001$ ), а также частотой пароксизмов ФП и ИАГ ( $R = 0,735$ ;  $p < 0,001$ ). На основании регрессионного анализа Кокса установлено, что ИАГ является независимым предиктором раннего рецидива ФП (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,027-0,122;  $p = 0,002$ ). Для определения порогового значения ИАГ был выполнен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,882. При расчетном значении ИАГ  $> 7$  эпиз./ч у пациентов с пароксизмальной формой неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ определяется высокая вероятность развития более раннего рецидива после МКВ с чувствительностью 86,79%, специфичностью 76,47% и точностью 82,76% [4].

Через 1 год после эффективной ЭИТ из 46 пациентов с ПерФП, рецидив ФП развился у 29 (63%) из них (подгруппа R<sub>2</sub>), 17 (37%) пациентов удержали СР (группа non-R<sub>2</sub>). Рецидивы ФП преобладали у пациентов с СОАС нежели без такового ( $p = 0,04$ ). Пациенты группы R<sub>2</sub> и группы non-R<sub>2</sub> достоверно не различались по полу, возрасту, степени ожирения, частоте встречаемости ИБС, АГ, ХСН. Показатели ИАГ и ИГ были выше в группе R<sub>2</sub> по сравнению с группой non-R<sub>2</sub> и составили 30 (14; 43) эпиз./ч и 17 (9; 30), у пациентов подгруппа non-R<sub>2</sub> – 11 (4; 15) эпиз./ч и 3 (1; 10)

соответственно ( $p < 0,001$ ), достоверных различий по уровню сатурации кислорода крови получено не было. С целью выявления признаков, влияющих на развитие рецидива ФП в течение первого года после выполненной ЭИТ, у пациентов с ПерФП проведен регрессионный анализ. Путем выбора лучшей комбинации предикторов с наивысшим предсказательным потенциалом, в модель бинарной регрессии с логит-функцией связи были внесены следующие параметры: ИАГ, ФВ ЛЖ, размер ЛП. Полученная математическая модель была оценена при помощи ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,92 [95% ДИ 0,84-0,99] [5].

За 12 месяцев после включения в исследование сердечно-сосудистые события (ССС) перенесли 26 (16,5%) пациентов с ФП, из них ТЭО (1 пациент с ТИА, 8 пациентов с ТЭЛА) – 9 (5,7%), ОКС (17 пациентов с нестабильной стенокардией) – 17 (10,8%). Летальных исходов не было. В группе FA СССР наблюдались чаще, у 24 (20,87%), а среди пациентов из группы с F – 2 (4,65%),  $p=0,012$ . Частота развития ОКС у пациентов при тяжелой форме СОАС была выше при сравнении с пациентами, страдающими легкой формой СОАС (25,64% (10 пациентов) против 6,06% (2 пациента);  $p=0,03$ ) и СОАС средней степени тяжести СОАС (25,64% (10 пациентов) против 6,98% (3 пациента);  $p=0,02$ ). ТЭО наблюдались лишь у пациентов группы FA в сравнении с пациентами группы F.

**Выводы.** У пациентов с ПарФП время удержания СР после МКВ находится в обратной зависимости от степени тяжести СОАС ( $R=-0,729$ ;  $p < 0,001$ ), а количество рецидивов ФП коррелирует с ИАГ ( $R=0,735$ ;  $p < 0,001$ ). ИАГ  $\geq 7$  эпизодов/час является независимым предиктором рецидива ФП в течении ближайшего года наблюдения у пациентов с ПарФП. Показатель ИАГ (ОШ 1,07 [95% ДИ 1,03-1,13];  $p=0,004$ ), переднезадний размер ЛП (ОШ 1,43 [95% ДИ 1,1-2];  $p=0,015$ ) и ФВ ЛЖ (ОШ 0,76 [95% ДИ 0,6-0,89];  $p=0,004$ ) определены как факторы, ассоциированные с развитием рецидива ФП в течение первого года после эффективной ЭИТ у пациентов с ПерФП с СОАС. Среди достоверных предикторов развития СССР у пациентов при сочетании ФП и СОАС при однолетнем периоде наблюдения наряду с давностью ФП, наличием АГ, играют роль ФВ ЛЖ (ОШ 0,914 [95% ДИ 0,865-0,962];  $p < 0,01$ ),  $T_{SpO_2 < 90\%}$  (ОШ 1,0005 [95% ДИ 1,0003-1,0006];  $p < 0,01$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European

Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 373–498.

2. Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review // *Sleep Med Rev.* – 2017. – Vol. 34. – P. 70–81.

3. Quan S.F., Howard B.V., Iber C. et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods // *Sleep.* – 1997. – Vol. 20, № 12. – P. 1077–1085.

4. Шишко В.И., Балабанович Т.И. Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на течение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // *Здравоохранение.* – 2020. – № 8. – С. 67–73.

5. Балабанович Т.И., Шишко В.И. Прогнозирование рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с персистирующей формой аритмии, страдающих синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та.* – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 413–419.

6. Балабанович Т.И., Шишко В.И. Предикторы неблагоприятных клинических исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий, страдающих синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна // *Лечeb. дело.* – 2020. – № 4. – С. 36–41.

## ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF PATENTING INVENTIONS ON THE PROBLEM OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

**Mazalkova M.**

Molloy University, Rockville Centre  
New York, USA

**Introduction.** Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) refers to a group of therapies deployed with increasing frequency in patients with isolated cardiac or respiratory failure or combined cardiorespiratory failure including severe cases of COVID-19. It is often a therapy of last resort, applied when conventional therapies have failed [1, 2, 3].

Recently, the use of ECMO in patients with acute respiratory distress syndrome has increased significantly. The effectiveness and prospects of this treatment method have been confirmed [4, 5].

In the process of studying and analyzing literature on the research topic in authoritative databases (Google Scholar, PubMed, Scopus), more than 67 thousand scientific publications were identified, but no reviews of patent information were found. It should be emphasized that patent information is an important part of scientific and technical information, as it reflects the results of research and development work aimed at developing new or improving known methods, devices or substances that are world novel and protected by patents.

In addition, the high inventive potential of the scientific team contributes to the formation of the international image of the institution of science and education.

**Aim.** To analyze the contribution of inventors from countries of the world community to the problem of ECMO.

**Research methods.** To achieve this goal, a patent search was carried out in the PATENTSCOPE search engine created by the World Intellectual Property Organization (<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>). This system provides access to international patent documents in accordance with the Patent Cooperation Treaty (PCT), the European Patent Office (EPO), the Eurasian Patent Organization (EARO), the African Regional Intellectual Property Organization (ARIPO), as well as to patent documents from regional and national funds.

The PATENTSCOPE database contains over 115 million patent documents including 4.8 million published international applications (PCT) for inventions from more than 180 countries of the world. The depth of the conducted patent search covers the period from November 1972 to March 14, 2024.

**Search keywords:** extracorporeal membrane oxygenation.

Inventions using these keywords relate to medicine, namely to devices, methods and substances intended for extracorporeal perfusion, restoration of blood circulation and blood oxygenation in intensive care, cardiac surgery, emergency medicine, in acute cardiorespiratory failure, as well as for recovery and maintenance viability after stopping natural circulation.

**Results and its discussion.** As a result of the analysis in the PATENTSCOPE database for the specified period of time, 457 patents were identified relating to various aspects of ECMO. It should be noted that 374 patents (82% of the total amount for the entire study period) were registered over the last 10-year period (Table 1).

Table 1 – Publication dates and patenting dynamics for the period 2015-2024

Years	Number of patents	Years	Number of patents
2015	19	2020	49
2016	17	2021	71
2017	20	2022	69
2018	24	2023	77
2019	33	2024*	5

\* Until March 14, 2024 inclusive.

The results of Table 1 convincingly indicate a dynamic increase in the number of patents over the years of the last decade. A clear proof of this fact is the increase in the issuance of patents by four times in 2023 compared to 2015. This information indicates an increase in the interests of inventors in the problem of ECMO.

The presence of 5 patents over a three-month period in 2024 gives grounds for their significant increase over the next 8 months.

Table 2 presents the results of inventive activity on the research topic in the countries of the world community.

China occupies the leading position in the number of issued patents (174). The next two positions belong to the PCT and the USA (76 and 74 patents respectively).

120 applications for inventions were registered in the International Patent Offices (PCT, EPO) or 26 % of total amount of identified patent documents. These data indicate a significant high level of demand for patented technical solutions in the international arena and interest in their practical use and commercialization.

Table 2 – Countries and the number of patents registered in them

Countries	Number of patents	Countries	Number of patents
China	174	Russian Federation	17
PCT*	76	Australia	13
USA	74	Japan	9
EPO*	44	United Kingdom	6
Canada	17	India	6

\* International Patent Offices.

The largest number of patents (76%) were issued for devices, systems and monitoring sensors for ECMO, 17% – for methods of carrying out this procedure, 7% – for medical compositions administered to ECMO.

**Summary.** The results of the study allow to conclude that scientists from a number of countries around the world have made a significant contribution to the development and patenting of new methods, devices and substances related to the problem of ECMO. The highest inventive activity was noted over the years of the last decade (2015-2024).

The information presented in this article may be useful to specialists in the field of study and clinical use of ECMO. Patent information is reliable, relevant, has global novelty and is widely used to analyze the inventive activi-

ties of scientific organizations and identify trends in the global development of science and technology.

A complete list of identified patents is available online at: [https://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf?\\_vid=P12-LTPXIK-03638](https://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf?_vid=P12-LTPXIK-03638).

#### REFERENCES

1. Bartlett R.H. The Story of ECMO // *Anesthesiology*. – 2024. – Vol. 140, № 3. – P. 578–584.
2. Geetha S., Verma N., Chakole V. A comprehensive review of extra corporeal membrane oxygenation: the lifeline in critical moments // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 1–10.
3. Greendyk R., Kanade R., Parekh M., et al. Respiratory extracorporeal membrane oxygenation: From rescue therapy to standard tool for treatment of acute respiratory distress syndrome? // *Med Klin Intensivmed Notfmed*. – 2024. – P. 1–6.
4. Hockstein M.A., Fan E. The Roles of Venopulmonary Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation // *Crit Care Med*. – 2024. – Vol. 52, № 2. – P. 297–306.
5. Ortoleva J. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Myocardial Infarction-Related Cardiogenic Shock: The Devil is in the Details // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2024. – Vol. 38, № 3. – P. 852–853.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ХРОНОЛОГИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ	4
МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ К ГИПОКСИИ НАГРУЗКИ <i>Акулич Н. В.</i> .....	5
МРТ-ХАРАКТЕРИСТИКА ОКОЛОВОДОПРОВОДНОГО СЕРОГО ВЕЩЕСТВА И ЕЕ СВЯЗЬ С ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И НАРУШЕНИЯМИ СНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ <i>Аленикова О. А., Босякова Е. В., Пархач Л. П.</i> .....	8
ЗРИТЕЛЬНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ МОЗГА У ЛИЦ, НАБЛЮДАЮЩИХ РЕКУРРЕНТНЫЕ ЭПИЗОДЫ ГИПОКСИИ И ГИПЕРКАПНИИ ВО СНЕ <i>Борисевич А. В., Саваневская Е. Н., Хомич Г. Е.</i> .....	10
АНТИОКСИДАНТНАЯ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНТИСВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРЕОДОЛЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) <i>Быков Ю. В., Быкова А. Ю., Беккер Р. А.</i> .....	13
ОЗОНОТЕРАПИЯ КАК АНТИОКСИДАНТНАЯ МЕТОДИКА ГОРМЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТКОВИДНОЙ ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) <i>Быков Ю. В., Быкова А. Ю., Беккер Р. А.</i> .....	15
ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ И ДОНОРЫ СЕРОВОДОРОДА И ОКСИДА АЗОТА (II) В ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ДЕПРЕССИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) <i>Быков Ю. В., Быкова А. Ю., Беккер Р. А.</i> .....	18
ГАЗОТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ ТРАВМАМИ ГОЛЕНИ В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ <i>Ванькович П. Э., Кезля О. П., Юрага Т. М., Хоровец А. И., Шлыкович Е. М.</i> .....	21
ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТА ОЗОНА НА МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ ПРИ НИЗКОМ И ВЫСОКОМ ПАРЦИАЛЬНОМ ДАВЛЕНИИ УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА <i>Володина А. А., Билецкая Е. С.</i> .....	24

МЕХАНИЗМЫ ПОЗИТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ САУНЫ У СПОРТСМЕНОВ <i>Гезальян А. Г., Зинчук В. В.</i> .....	27
ПРОБЛЕМА ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ <i>Глуткин А. В.</i> .....	30
ОСОБЕННОСТИ АЛЛОСТАЗА И ЦИРКАДНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА <i>Глуткин С. В., Зинчук В. В.</i> .....	33
ГОРМОН КЛОТО И СИСТЕМА ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ <i>Глуткина Н. В., Гуляй И. Э., Прокопович Т.В.</i> .....	36
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МЕТИОНИНСИНТАЗЫ-РЕДУКТАЗЫ, МЕТИОНИНСИНТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ <i>Давыдчик Э. В., Мартинкевич О. Н., Казак И. С., Волосюк Н. Н., Гоменюк В. В.</i> .....	40
ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ НАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ ПОСЛЕ ИНФАРКТА ГОЛОВОНОГО МОЗГА <i>Долмат С. А., Пирогова Л. А., Соколов Д. В., Филина Н. А., Бардина Л. П., Луканская И. Э.</i> .....	42
ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММ ДО И ПОСЛЕ СЕАНСА ГЕМОДИАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК <i>Дорохин К. М., Добренко Л. Ч., Орехов С. Д., Кецко П. С.</i> .....	45
КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ И ФЕНОМЕН АЛЛОСТАЗА <i>Зинчук В. В.</i> .....	48
ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ <i>Зубрицкая Г. П., Гармаза Ю. М., Найда Е. Н., Григоренко Е. А., Митьковская Н. П., Слобожанина Е. И.</i> .....	52
КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ, ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ И ТРАНСМИТЕРЫ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ <i>Иоскевич Н. Н., Засимович В. Н.</i> .....	55

АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И УРОВНЯ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ <i>Карпович Ю. Л., Пронько Т. П.</i> .....	58
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ <i>Кисель Н. П., Скерсь А. И., Фираго М. Э.</i> .....	60
РЕГУЛЯЦИЯ ФЛАВОНОИДАМИ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ В МИТОХОНДРИЯХ КАРДИОМИОЦИТОВ <i>Коваленя Т. А., Лапина Е. А., Островская О. Б., Климович И. И., Заводник И. Б.</i> .....	64
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА Т869С ГЕНА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$ С УРОВНЕМ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$ И СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНЫМ СОСУДИСТЫМ ИНДЕКСОМ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ <i>Левкович Т.В., Пронько Т.П., Бабенко А.С., Горчакова О.В., Бородавко О.Н., Болтач А.В.</i> .....	67
СОДЕРЖАНИЕ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ <i>Лукиша А. В., Гуляй И. Э.</i> .....	69
ОЦЕНКА ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА ПРИ КУРЕНИИ <i>Лянцевич М. Ю., Буйницкая А. В.</i> .....	71
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИЗОСОМАЛЬНОГО АППАРАТА НЕЙРОНОВ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ <i>Максимович Н. Е., Бонь Е. И., Курочкина Е. Д.</i> .....	74
ВЛИЯНИЕ ОЗОНА НА СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНИЗМА <i>Меленец М. А., Волошко П. Э.</i> .....	76
ЧАСТОТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ КРИОТЕРАПИИ <i>Миклашевич О. С., Соловьев А. В., Ковальчук А. А., Новосад В. В.</i> .....	79
РЕАКТИВНОСТЬ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ К НАПРЯЖЕНИЮ СДВИГА У ЖЕНЩИН С МЕНОПАУЗОЙ РАЗНОГО ГЕНЕЗА <i>Милош Т. С., Александрович А. С., Гуляй И.Э.</i> .....	83

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ИНТЕРАКТОМЕ РЕАКТИВНЫХ ВИДОВ, ИНТЕГРИРОВАННЫХ ГАЗОТРАНСМИТТЕРАМИ, РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЕЙ, МЕТАЛЛОПРОТЕИНАМИ ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>Мойсеенок А. Г., Мотылевич Ж. В., Дешко М. С., Дешко Т. А., Титко О. В., Катковская И. Н., Черемисин А. С., Снежицкий В. А. ....</i>	86
ТРАНСПОРТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ <i>Муравьев А. В., Тихомирова И. А., Волкова Е. Л., Замышляев А. В., Приезжев А. В., Луговцов А. Е. ....</i>	89
МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ОТСРОЧЕННОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ <i>Нечипуренко Н. И., Сидорович Р. Р., Пашковская И. Д., Степанова Ю. И., Юдицкая В. М. ....</i>	92
КОМПЛЕКСНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ <i>Новикова Л. Н., Пашкевич С. Г., Шанько Ю. Г., Босякова Е. В., Кривенко С. И., Гончаров В. В., Дедюля Н. И., Пархач Л. П. ....</i>	96
ВЛИЯНИЕ НЕНЬЮТОНОВСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ НА ЕЕ ТЕКУЧЕСТЬ И ТРАНСПОРТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА КИСЛОРОДОМ <i>Остроумов Р. С., Михайлов П. А., Осетров И. А., Петроченко Е. П., Муравьев А. В. ....</i>	99
СОДЕРЖАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА КАК МАРКЕР РАЗВИТИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ОРГАНИЗМЕ <i>Пашкова О. Л., Кабаева Е. Н., Гармаза Ю. М. ....</i>	102
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОТРАНСИТТЕРОВ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА <i>Подопригора М. В., Аль-Джебур Джаафар Оваид Шати ....</i>	105
ПОЛУЧЕНИЕ КВЕРЦЕТИН-СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦ ЗЕИНА, ИХ АНТИРАДИКАЛЬНАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ <i>Потапович А. И., Костюк Т. В., Шутова Т. Г., Костюк В. А. ....</i>	108

АССОЦИАЦИЯ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ С АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬЮ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С NON-Q ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ПОДОСТРЫЙ ПЕРИОД <i>Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Харитоненко Т. В.</i> .....	111
ЭФФЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА И МЕТОДЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ <i>Рабковская Е. М., Бабаева П. С.</i> .....	114
МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ <i>Равская В. В., Парамонова Н. С., Хоха Р. Н., Гуляй И. Э., Шулика В. Р.</i> ....	117
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА ПРИ ГЛАУКОМЕ <i>Романчук В. В., Зинчук В. В., Сухоносик О. Н.</i> .....	120
ОЦЕНКА ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ИНТАКТНЫХ ПРЕПАРАТАХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ГАНГЛИЕВ <i>LUMNAEA STAGNALIS</i> <i>Сидоров А. В., Ливанова Н. Д.</i> .....	124
БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ <i>Солкин А. А., Кузнецов В. И., Николаева А. Г., Оленская Т. Л., Стороженкова А. А.</i> .....	127
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ К ОБУЧЕНИЮ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ <i>Степура Т. Л., Кожемякин С. В., Тимошко А. Н., Ягело А. А.</i> .....	130
ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В СТВОЛЕ МОЗГА И МОЗЖЕЧКЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕЙРОТОКСИКОЗЕ <i>Титко О. В., Лукиенко Е. П., Канунникова Н. П.</i> .....	134
ДИНАМИКА ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В ОТВЕТ НА ДОЗИРОВАННУЮ ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ С УЧЕТОМ ТИПА ПРЕОБЛАДАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ (НА ПРИМЕРЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ИГРОВЫХ ВИДОВ СПОРТА) <i>Титова Е. М., Барановская Е. А., Захаревич А. Л.</i> .....	137
РОЛЬ КЛЕТОК КУПЕРА В ЗАЩИТНОМ ДЕЙСТВИИ ДОНОРА СЕРОВОДОРОДА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ <i>Ходосовский М. Н., Ходосовский Г. М.</i> .....	141

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ТРАНСАМИНАЗ КРОВИ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДУЛИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ КУПФЕРОВСКИХ КЛЕТОК <i>Ходосовский Г. М.</i> .....	143
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ <i>Черная М. Н.</i> .....	145
ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ <i>Шушко В. И., Балабанович Т. И.</i> .....	148
ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF PATENTING INVENTIONS ON THE PROBLEM OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION <i>Mazalkova M.</i> .....	151

Научное издание

## КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Сборник материалов  
республиканской научно-практической конференции  
с международным участием

16 мая 2024 года

Под редакцией профессора В. В. Зинчука

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка М. Я. Милевской  
Корректор М. Я. Милевская

Подписано в печать 10.05.2024.

Тираж 9 экз. Заказ 62.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.