Сборник материалов
областной научно-практической конференции
с международным участием

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

29 мая 2026 г.,
Гродно

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

29 мая 2026 года

Гродно
ГрГМУ
2026

УДК 577.1:005.745(06)
ББК 28.072я431
А 43

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ (протокол № 11 от 11.05.2026).

Редакционная коллегия:
зав. каф. биологической химии, д-р мед. наук, проф.
В. В. Лелевич *(отв. ред.);*
зав. каф. клинической лабораторной диагностики и иммунологии, д-р мед. наук, проф. С. В. Лелевич;
доц. каф. биологической химии, канд. биол. наук, доц.
А. Г. Виницкая.
Рецензенты: зав. каф. нормальной физиологии, д-р мед. наук, проф.
В. В. Зинчук;
зав. каф. гигиены и эпидемиологии, д-р мед. наук, проф.
И. А. Наумов.

А 43 **Актуальные** проблемы биохимии и клинической лабораторной диагностики : сборник материалов областной научно-практической конференции с международным участием, 29 мая 2026 года / В. В. Лелевич (отв. ред.), С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая. – Электрон. текст. дан. (объем 4,8 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2026. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM) – Систем. требования IBM-совместимый компьютер; Windows 7 и выше; необходимая программа для работы Adobe Reader; ОЗУ 2 Гб; CD-ROM 16-х и выше. – Загл. с этикетки диска.

ISBN 978-985-36-0089-6.

В сборнике материалов областной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы биохимии и клинической лабораторной диагностики» обсуждается широкий круг вопросов в области фундаментальной биохимии и клинической лабораторной диагностики, а также преподавания этих дисциплин в медицинских вузах.

Данный сборник будет полезен научным сотрудникам, аспирантам, преподавателям вузов медицинского и биологического профиля, работникам практического здравоохранения, интересующимся биохимией.

УДК 577.1:005.745(06)
ББК 28.072я431

ISBN 978-985-36-0089-6

© ГрГМУ, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел 1
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ 13

МЕТАБОЛОМИКА АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ОБЗОР)
Лелевич В.В., Лелевич С.В. 13

МНОГОФАКТОРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИЗУЧЕНИИ АЛКОГОЛИЗМА (ОБЗОР)
Лелевич В.В. 23

ПРАКТИКО–ОРИЕНТИРОВННОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИИ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ (ОБЗОР)
Лелевич В.В. 28

НИЗКОУГЛЕВОДНЫЕ ДИЕТЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР)
Лелевич В.В., Деревяго П.М. 35

АЛКОГОЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ – МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР)
Лелевич В.В, Лихван Д.С. 42

VDR-ЗАВИСИМЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ВНЕСКЕЛЕТНЫХ ЭФФЕКТОВ ВИТАМИНА D В ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ (ОБЗОР)
Дорошкова Н.А., Ярец Ю.И., Мышковец Н.С. 51

ВЛИЯНИЕ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ НА МЕТАБОЛИЗМ ГЛУТАТИОНА (ОБЗОР)
Петушок Н.Э. 58

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ BRCA1 И DOT1L В БОРЬБЕ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)
Рутковская Ж.А. Шмавгонец А.А., Дударевич А.А. 62

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В КИШЕЧНИКЕ КАК ДРАЙВЕР НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИЕМА БОЛЬШИХ КОЛИЧЕСТВ ТАУРИНА (ОБЗОР)
Шейбак В.М., Горецкая М.В. 68

БАКТЕРИИ И МЕТАБОЛИЗМ: БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ (ОБЗОР)
Шейбак В.М., Горецкая М.В. 77

ВИРУСЫ И МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТКИ (ОБЗОР)
Шейбак В.М., Горецкая М.В. 84

СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ОБЗОР)
Ярошевич Т.В., Нагулевич В.Н., Лелевич В.В. **92**

Раздел 2
ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ **101**

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТКАНЕЙ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ
Дорошенко Е.М. **101**

ПУЛ БОЛЬШИХ НЕЙТРАЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СЕРДЦЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА
Баранова А. С., Дорошенко Е. М. **111**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ мРНК ВАКЦИН ПРОТИВ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Белоус А.В., Леднёва И.О. **117**

БИОХИМИЯ СНА
Грицук Б.Д., Леднёва И.О. **123**

КОПЕПТИН КАК СОВРЕМЕННЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ БИОМАРКЕР ИНФАРКТА МИОКАРДА
Жданович Л.Э., Виницкая А.Г. **126**

ГЛИКОГЕНОЗЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ. ИЗОЛИРОВАННЫЙ ГЛИКОГЕНОЗ СЕРДЦА
Жолнерчик М. Ю., Предко А. И., Наумов А.В. **128**

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФТОРПРОИЗВОДНЫХ 2-ИЗОКСАЗОЛИН- 5-КАРБОКСАМИДА НА ПРОЦЕСС АГГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ
Ковганко Н.Н., Пархач М.Е., Борисевич С.Н., Глинник С.В., Латушко Т.В., Галюк Е.Н., Принькова Т.Ю., Прохоревич К.Н. **138**

АЛКОГОЛЬ И МЫШЦЫ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
Лелевич С.В., Кучерявая А.С. **142**

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ РЕТИНОИДОВ НА СИНТЕЗ КОЛЛАГЕНА И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СТАРЕЮЩЕЙ КОЖЕ
Маглыш С.С., Займист Т.С., Тарасенко А.В. **148**

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
Маглыш С.С., Мудревская В.К., Сосновская Е.А. **150**

НОРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ЧТО О НЕЙ НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ
Маглыш С.С., Тарасевич Т.М. **154**

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ микро-РНК БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ ОПУХОЛЕЙ
Маглыш С.С., Мокров И.А., Момот А.А. **157**

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ
Масловская А. А. **160**

КУМУЛЯТИВНЫЙ ЭФФЕКТ МОМЕТАЗОНА И НОРТРИПТИЛИНА НА ИНГИБИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ
Миронова Т.В., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г., Колесникова Т.С., Левандовская О.В. **164**

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНДЕКСА ЖИРОВОЙ АТТЕНУАЦИИ ПРИ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ
Мирук И.А., Дорошенко Е.М. **168**

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ микроРНК В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
Повжик В.А., Завадский Н.А. Леднева И.О. **171**

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ С РАЗЛИЧНОЙ ЧАСТОТОЙ ОБОСТРЕНИЙ В ДИНАМИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ
Рябцева Т.В., Таганович А.Д. **174**

Раздел 3
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОХИМИЯ **180**

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА СОДЕРЖАНИЯ ЖИРА В ПЕЧЕНИ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДАМИ ГРАВИМЕТРИИ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ РЕЛАКСОМЕТРИИ
Аксенов И.В., Гусева Г.В. **180**

ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОРЕГОНИНОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* В СОСТАВЕ БИОПЛЕНКИ
Артюх Т. В., Островская О. Б., Шейбак В. М., Тапальский Д. В. **181**

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ *ALTERNARIA* НА ЭКСПЕРССИЮ ГЕНОВ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ В ПЕЧЕНИ КРЫС
Балакина А.С., Трусов Н.В., Аксенов И.В., Тутельян В.А. **184**

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ХОЛЕСТЕРИНА НА БИОМАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛПВП У КРЫС САМЦОВ ВИСТАР
Бирюлина Н.А., Сидорова Ю.С., Ворожко И.В. **187**

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ УРОВНЯ 5-ОКСИТРИПТОФАНА И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС
Блашко Т.Р. **189**

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИАГРЕГАТНОГО ДЕЙСТВИЯ
Будник Е.В., Наумов А. В. **192**

ПРЕРЫВИСТАЯ МОРФИНОВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И АМИНОКИСЛОТНЫЙ ПУЛ ПЕЧЕНИ
Виницкая А.Г., Лелевич В.В. **195**

СОСТОЯНИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА И ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
Дробышевская А.А. **198**

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ДОФАМИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ АЛКОГОЛЯ
Кислый А.Г., Виницкая А.Г. **201**

РОЛЬ СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ
Короткая М.Ю., Вегеро Ю.И. **204**

РАЗРАБОТКА ИНГИБИТОРОВ КАРБАПЕНЕМАЗЫ OXA-23
Мацко М.И., Байроченко Д.С., Ринейская О.Н. **207**

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА УРОВНЕ МИКРОБИОТЫ И СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК КИШЕЧНИКА ВЛИЯЮТ НА КОНЦЕНТРАЦИИ АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ СМЕСИ АМИНОКИСЛОТ И ЦИНКА ДИАСПАРТАТА
Николаева И.В., Шейбак В.М., Смирнов В.Ю. **210**

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЦИТОПЛАЗМЕ СПЕРМАТОЦИТОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС НА 10-ЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ
Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю. **213**

РОЛЬ АМИНОКИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ ПЕЧЕНОЧНОГО ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА И ЛИПОГЕНЕЗА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ, СВЯЗАННОЙ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ
Семашко А.Д., Блашко Т.Р. **216**

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ «ТИТАЦИН» НА ПУЛ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СРОКОВ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ
Семенчук А.К., Лелевич В.В., Салкевич И.Ю. **218**

ЭФФЕКТЫ АМИНОКИСЛОТНОЙ КОМПОЗИЦИИ «ТРИТАРГ» НА ПУЛ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС НА ФОНЕ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ
Семенчук А.К. **221**

МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Сидорова Ю.С., Бирюлина Н.А., Петров Н.А. **224**

УРОВНИ АРГИНИНА И ЕГО МЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАК МАРКЕРОВ АДАПТИВНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА СТРЕСС
Тарасевич А.Р., Сурмач Д.А., Дорошенко Е.М. **227**

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ МОДУЛЯТОРОВ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО РН И БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА РОСТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК IN VITRO
Терпинская Т.И., Полукошко Е.Ф. **229**

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИДА С ЭТАНОЛАММОНИЙНЫМИ СОЛЯМИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЛАУРИЛСАРКОЗИНАТОМ НАТРИЯ
Терпинская Т.И., Михальчук А.Л. **233**

РОЛЬ КАННАБИНОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ЭФФЕКТЕ ЭТАНОЛАМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ
Терпинская Т.И. **236**

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ПИЩЕВОГО БЕЛКА: ПОИСК НОВЫХ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ
Требух М.Д., Садыкова Э.О. **239**

ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ АДЕКВАТНЫХ *IN VIVO* МОДЕЛЕЙ ОЦЕНКИ АЛЛЕРГЕННОСТИ И ММУНОТОКСИЧНОСТИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ПИЩЕВОГО БЕЛКА
Требух М.Д., Садыкова Э.О. **240**

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЗИДОВУДИН (AZT), МЕЛАСОН (МЕЛАТОНИН) и ГЕПТРАЛ (SAMe) НА СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС
Филина Н.И. **243**

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА НА ПАРАМЕТРЫ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ
Ходосовский М.Н., Курбат М.Н., Гуляй И.Э., Филистович Т.И. **246**

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ТРИПТОФАНА И ЦИНКА ДИАСПАРТАТА НА ФОРМИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО ФОНДА МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА ТОНКОГО КИШЕЧНИКА И ТКАНИ ПЕЧЕНИ
Шейбак В.М., Николаева И.В., Смирнов В.Ю. **248**

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА РЕСВЕРАТРОЛА И L-КАРНИТИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ DBA/2J, РЕЗИСТЕНТНЫХ К РАЗВИТИЮ ОЖИРЕНИЯ
Шипелин В.А., Трусов Н.В., Гмошинский И.В. **252**

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЭТАНОЛА И ОКИСЛЕНИИ АЦЕТАЛЬДЕГИДА, В ДОРСОЛАТЕРАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ И ПРИЛЕЖАЩЕМ ЯДРЕ У ЛИЦ С РАССТРОЙСТВАМИ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ
Шляхтун А.Г., Полубок В.Ч., Павлюковец А.Ю., Радута Е.Ф., Мотылевич Ж.В. [1] **255**

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ ЭЛЕКТРОН-ТРАНСПОРТНОЙ ЦЕПИ И ЦИКЛА КРЕБСА В МИТОХОНДРИЯХ МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
Шуриберко А.В., Бадун Е.Г. **257**

CHANGES IN THE CONTENT OF REDUCED GLUTATHIONE AND MALONDIALDEHYDE IN BLOOD OF RATS WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS UNDER NO SYNTHASE MODULATION
Yogarathnam L., Husakouskaya E.V **260**

Раздел 4
КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА **263**

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ
Байгот С.И., Мотолыго Д.В. **263**

РОЛЬ АГОНИСТОВ/АНТАГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИОМ МАТКИ
Бартош А.Н., Александрович В.Д. **266**

ДВУХУРОВНЕВАЯ ОЦЕНКА ВИТАМИННОГО СТАТУСА ЕДИНОБОРЦЕВ 18-29 ЛЕТ РАЗНЫХ КВАЛИФИКАЦИЙ
Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Выборная К.В., Раджабкадиев Р.М., Жилинская Н.В. **269**

ПРЕИМУЩЕСТВА ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Бобрик П.Ю., Вертёлко В.Р., Жаранкова Ю.С., Любушкин А.В., Гурьянова И.Е. **272**

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Вегеро Ю.И., Сушинский М. А. **275**

ОЦЕНКА ВИТАМИННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЮНЫХ ТЕННИСИСТОВ
Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Мезенцева Ю.А., Шурова З.М., Жилинская Н.В. **278**

ГИПЕРФИБРИНОГЕНЕМИЯ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ
Ганчар Е.П., Кутас С.Н. **280**

МЕТАБОЛОМНЫЕ МАРКЕРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ: АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ И ПОСТРОЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
Ганчар Е.П., Гутикова Л.В., Наумов А.В., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю. **283**

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ
Ганчар Е.П., Демина О.В. **286**

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЭРИТРОЦИТОЗ У РЕБЕНКА: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ С ВЫЯВЛЕНИЕМ НОВОГО ВАРИАНТА В ГЕНЕ *EPOR*
Гурьянова И.Е., Жаранкова Ю.С., Бобрик П.Ю., Любушкин А.В., Серафимович А.С., Вертёлко В.Р., Солнцева А.В. **289**

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ХОЛОДОВОЙ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В ДЕБЮТЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Дружинина Т.А., Горькова Г.В., Левашова О.А., Сысоева А.С. **291**

МЕТАБОЛИЗМ ЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ СЕКВЕСТРИРОВАННОЙ ГРЫЖИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА В ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА
Жегздрин Д.В., Курбат М.Н., Бизунова О.П. **294**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АФЛИБЕРЦЕПТА ПРИ НЕОВАСКУЛЯРНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЁННЫХ МАКУЛЯРНЫМ ОТЁКОМ
Ильина С. Н., Стасюкевич Д.А., Карпович Н.В., Кожецкая А.А. **296**

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПАНКРЕАТИТОМ
Колоцей В.Н., Климович И.И., Страпко В.П., Юркевич С.В. **299**

ТОЦИЛИЗУМАБ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ К ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ АУТОИММУННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Кринец Ж.М., Давыдчик Э.В., Макей О.О., Петрикевич О.Н., Семянович Т.В. **301**

ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
Левашова О.А., Глотова Е.В., Аброськин В.В., Золкорняев И.Г. **304**

СОВРЕМЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ РАКА ЛЁГКИХ
Лелевич С.В., Лагутик И.В. **307**

УСТАНОВЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ
Мизенкова С.С. **309**

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ: ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙКЕМИИ
Новикова Т.А. **311**

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ФЕНОТИПА СИСТЕМЫ АВ0 С АКТИВНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ АЛТ И АСТ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕЦИСТИТОМ
Окончук А.А., Вышенцева Ю.С., Окончук А. Н., Мышковец Н. С. **314**

ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ α2-МАКРОГЛОБУЛИНА В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ И КРОВИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЙ
Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Охоцимская Т.Д., Петров С.Ю., Лисовская О.А., Шикарева Н.Н. **316**

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ
Парфёнова И.В., Лихван Н.В. **318**

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ МАРКЕРОВ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА
Парфенова Н.Н. **321**

ВОЗРАСТНАЯ АДАПТАЦИЯ РЕФЕРЕНТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ
Пискунов Д.П., Кокшаров А.А., Пушкин А.С., Ахмедов Т.А., Городнова М.А., Эмануэль В.Л. **324**

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ TREC И KREC В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТЯЖЕЛЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ДЕТЕЙ
Полякова Е.А., Зобикова О.Л., Жерко Л.В., Наумчик И.В. **325**

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЧЕВИНЫ И ЛАКТАТА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ
Решетов К.Д., Возьмитель Л.Г., Рутковская Ж.А., Шуляк Е.В. **328**

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ
Романчук В.В., Зинчук В.В., Гуляй И.Э., Логош М.В. **332**

ОСОБЕННОСТИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ
Романчук В.В., Зинчук В.В., Сухоносик О.Н., Ромашко А.А. **334**

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕСТА НА НИТРИТЫ И КУЛЬТУРАЛЬНОГО МЕТОДА У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
Русак А.А., Анисько Л.А., Григорцевич С.Г., Долгина Ю.Н., Сенько М.П. **337**

Раздел 5
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРЕПОДАВАНИЯ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В ВУЗАХ **340**

СУБОРДИНУТУРА ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ – ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ-ДИАГНОСТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ
Лелевич С.В. **340**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В ГРОДНЕНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ
Лелевич С.В. **342**

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕМАТИЧЕСКОЙ ДИСКУССИИ ПРИ ОБУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ НА ФАКУЛЬТЕТЕ ИНОСТРАННЫХ УЧАЩИХСЯ
Виницкая А.Г. **345**

АНАЛИЗ ОТНОШЕНИЯ СТУДЕНТОВ К АКТИВНЫМ ФОРМАМ ОБУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ
Громыко М.В., Радькова А.Г. **348**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИИ-ТЕХНОЛОГИЙ В ОСВОЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ» СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА
Зубкова Ж.В., Новикова И.А., Макеева К.С., Кондратенко Е.М. **351**

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕПТ-КАРТ ПРИ ИЗУЧЕНИИ МОДУЛЯ «ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ»
Карнаухова И.В., Лебедева Е.Н., Мачнева И.В., Глушихина Е.И. **354**

АКАДЕМИЧЕСКАЯ НЕЧЕСТНОСТЬ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ВОЗМОЖНЫЕ МЕРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ
Масловская А. А. **357**

АКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ: НОВЫЙ УРОВЕНЬ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ
Петушок Н.Э. **360**

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ В КУРСЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ
Ровбель Н.М., Прищепова И.В. **363**

Раздел 1
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

МЕТАБОЛОМИКА АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ОБЗОР)

Лелевич В.В., Лелевич С.В.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Метаболомика – давно предложенный, но еще не широко используемый научный термин. Существуют несколько вариантов его определения. Одним из наиболее полных и понятных, с нашей точки зрения, является следующий: метаболомика – научное направление, изучающее совокупность всех исходных, промежуточных и конечных продуктов метаболизма и их количественное содержание в организме. История формирования представлений о метаболомике начинается с конца 40-х годов 20 века, когда Р. Уильямс выдвинул идею о том, что у каждого человека может быть свой «метаболический профиль», который отражается в составе его биологических жидкостей.

В начале 2007 г. в рамках проекта «Метаболом человека» был сформирован первый вариант метаболома человека, включающий около 2500 метаболитов, 1200 лекарственных препаратов и 3500 компонентов пищи. Еще в середине 2010 года метаболомика считалась развивающейся областью знаний. Отмечалось, что дальнейший прогресс в этой области во многом зависит от решения ряда технических проблем, включающих совершенствование приборов и методик физико – химического анализа. В 2015 году впервые было продемонстрировано профилирование метаболома в режиме реального времени. Естественно, что метаболомика тесным образом связана с представлением о метаболоме.

По современным представлениям метаболом – это полный набор низкомолекулярных метаболитов (промежуточных продуктов метаболических путей, гормонов и других сигнальных молекул, вторичных метаболитов), которые можно обнаружить в организме одного человека. Метаболом динамичен и меняется каждую секунду под действием огромного множества эндогенных и экзогенных факторов. Несмотря на то, что метаболом можно довольно легко определить, очевидной является невозможность проанализировать весь спектр метаболитов с помощью одного аналитического метода. Основная цель метаболомики – определить вид и количество малых молекул в организме при различных состояниях пациента. Полученный метаболический профиль даст мгновенный «снимок» физиологического и патологического состояния организма.

Широкие перспективы клинического применения метаболомики позволили сформировать мнение, что узкий диапазон химических анализов, используемых сегодня медицинским сообществом, в будущем будет заменен более широким спектром метаболических характеристик (сигнатур) [1]. Эти

сигнатуры будут описывать глобальные биохимические отклонения, которые отражают закономерности изменений состояния здоровья, более точно опишут конкретные заболевания, их формирование и развитие и в значительной степени помогут в дифференциальной диагностике.

Несмотря на актуальность внедрения метаболомики в медицину, количество успешных примеров подобного внедрения незначительно. Способность измерять большие совокупности молекул не только лежит в основе существования метаболомики, но и является причиной ее ограниченного применения в клинике. Метаболомный анализ одного биологического образца выливается в трудоемкое научное исследование, требующее длительной работы группы высококвалифицированных специалистов [2].

После формирования представлений об метаболических путях начали предприниматься попытки объяснить патогенез развития алкоголизма с биологических позиций [3].

Одна из первых метаболических теорий предрасположенности к алкоголизму была выдвинута R.Williams (1947г). Автор объяснил повышенное потребление эталона индивидуумом его особенностями обмена веществ. С этой точки зрения допускалось, что прием этанола является естественным способом коррекции обменных сдвигов, оптимизирующих метаболический статус организма. В 70-80 годы прошлого века это предложение плодотворно разрабатывалось под руководством академика Ю.М. Островского. Им была выдвинута и активно разрабатывалась метаболическая концепция генеза алкоголизма (1980г). Согласно ей, общий подход к оценке особенностей обмена веществ, определяющих различное отношение (переносимость, предпочтение, зависимость) человека и экспериментальных животных к этанолу, может основываться на допущении, что сам этанол и его производные вступают в организме в сложные взаимоотношения и взаимодействия, формирующие в конечном итоге метаболический фон, к которому организм стремится (комфорт) или которого избегает (дискомфорт). Проверка правильности выдвигаемой концепции была начата в лабораториях ОРОВ АН БССР и кафедре биохимии Гродненского медицинского института на животных, предпочитающих этанол (ПЭ) и предпочитающих воду (ПВ), отобранных в условиях свободного выбора.

Одной из первых была изучена активность альдегиддегидрогеназ (АльДГ) в тканях крыс при предпочтении этанола и алкогольной интоксикации [4].

Предпочитающие этанол крысы, существующие в естественной популяции, отличаются от предпочитающих воду по активности печеночных NAD – зависимых АльДГ, в основном, за счет повышенной активности фермента с высокой $К_м$ к ацетальдегиду. Окисление двууглеродных альдегидов (ацетальдегид, гликолевый альдегид) более интенсивно протекает в печени предпочитающих этанол крыс, причем, различия более выражены у самцов. Окисление пропионового альдегида и бензальдегида происходит одинаково у обеих групп животных. У крыс, не проявивших предпочтения этанола или воды, воздействия, повышающие добровольное потребление этанола (стресс,

недостаточность витамина B_I, введение тетрагидроизохинолинов) снижают активность печеночных АльДГ, а уменьшающие добровольное потребление этанола (введение тиамина, тиаминдифосфата, рибофлавина, холина, хлористого лития, глутамина) их активируют. Выявленные сдвиги, по-видимому, носят адаптивный характер. В печени крыс самок с предварительной 5-ти месячной алкогольной интоксикацией происходит фазовое изменение активности АльДГ в ходе отмены этанола (3-28 дней) по отношению к группе животных, получавших изокалорийное этанолу количество сахарозы:

а) повышенная в первые дни отмены активность NAD и NADP-зависимых ферментов в микросомальной фракции возвращается к контрольному уровню (8-14 дней) и в последующем снижается;

б) активность внутримитохондриального фермента с высоким сродством к альдегидам, резко сниженная в первые дни отмены, в последующем (к 21 дню) приближается к контрольному уровню и затем повышается.

При выборе контрольной группы в экспериментальных моделях хронической алкогольной интоксикации следует учитывать, что сахароза (изокалорийное количество этанолу) вызывает: снижение активности NAD и NADP-зависимых АльДГ в микросомальной фракции печении и NAD-зависимого фермента в мозжечке и стволовом отделе мозга; повышение активности этого фермента в базальных ганглиях и больших полушариях мозга по сравнению с интактными животными. Период отмены этанола (1-10 дней) после 6-ти месячной алкогольной интоксикации у крыс самцов характеризуется повышенной активностью NAD-зависимой АльДГ в базальных ганглиях, больших полушариях и сниженной активностью в стволовом отделе и мозжечке, по отношению к контрольной группе, получавшей воду, что свидетельствует о разнонаправленном действии этанола на отдельные структурные образования мозга. Острая алкогольная интоксикация (2,5 г/кг внутрибрюшинно) через 1,5 часа снижала активность АльДГ гипоталамуса и ствола, повышала в базальных ганглиях и больших полушариях мозга. Предварительное введение рибофлавина в дозе 5 мг/кг внутрибрюшинно снимает угнетающее действие этанола на АльДГ гипоталамуса.

Следующим метаболическим блоком, изученным при различной алкогольной мотивации, являлся пул свободных аминокислот [5]. Было установлено, что в печени крыс с высоким уровнем алкогольной мотивации на 30% повышено отношение уровня заменимых аминокислот к незаменимым. ПЭ крысы характеризуются более высоким содержанием фосфоэтаноламина, глутамата, глутамина и аланина в печени, таурина, фосфоэтаноламина в плазме крови и глицина в мозге, повышенной экскрецией фосфоэтаноламина с мочой. Отмечается прямая корреляция уровней фосфоэтаноламина и этаноламина в печени ПЭ ($r = +0,84$, $P<0,01$) и отсутствие таковой у ПВ животных ($r=0,19$, $P>0,5$). Кратковременный (в течение 4-х дней) прием небольших количеств этанола (5% раствор как единственный источник жидкости) неодинаково влияет на содержание свободных аминокислот в тканях ПЭ и ПВ крыс. У первых слабая алкоголизация приводит к снижению уровня глицина в мозге,

фосфоэтаноламина и глутамина в печени, таурина и глутамата в плазме крови. Концентрация треонина и глутамина в крови при этом возрастает. У вторых прием этанола снижает количество аспартата в мозге, таурина, аланина и этаноламина в печени. Содержание ГАМК и аланина падает в мозге в обоих сравниваемых группах. Острая алкогольная интоксикация сопровождается снижением уровня заменимых аминокислот в тканях крыс. В мозге животных, независимо от характера предпочтения, отмечается снижение уровня аспартата, глутамата, глутамина, серина и аланина. Аналогичная тенденция отмечается в отношении таурина, аланина и этаноламина в печени. Количество глутамина и глицина снижается в печени только у ПЭ животных. В плазме крови однократное введение этанола приводит к падению содержания глутамата, глутамина и глицина у ПЭ и ПВ крыс и снижению уровня треонина, серина и аланина только у крыс с высоким уровнем алкогольной мотивации [6]. Содержание ПВ и ПЭ крыс в течение 10 дней с 0,75%-ным раствором глутамина, как единственным источником жидкости, вызывает в ткани мозга повышение концентрации глутамата, ГАМК, таурина, в печени снижается содержание этаноламина, резко возрастает экскреция таурина, глутамата и аланина с мочой и сравниваемых групп животных. Различия проявляются в отношении глицина и треонина в мозге, серина и аланина в печени, глутамата в плазме крови. Этанол (незначительная алкоголизация и острая алкогольная интоксикация) и глутамин нивелируют им еющиеся различия в уровне отдельных аминокислот в тканях между крысами с различным уровнем алкогольной мотивации. Предпочтительное потребление этанола и большее потребление глутамина одними и теми же животными можно рассматривать, в связи с этим как способ метаболической самокоррекции, направленной на оптимизацию процессов обмена аминокислот.

Выявлены существенные различия показателей липидного обмена в тканях крыс, предпочтительно потребляющих воду или раствор этанола в условиях свободного выбора [7]. Предпочитающие этанол животные, существующие в естественной популяции, отличаются от предпочитающих воду по использованию меченых предшественников (ацетат, пируват, этанол, этаноламин) в биосинтезе различных липидных фракций печени и головного мозга. Усиленное включение 2-^{14}С-ацетата, I-^{3}Н-этаноламина в липидные фракции печени предпочтительно потребляющих этанол животных и сниженное их внедрение во фракции липидов головного мозга свидетельствует о проявлении конкурентных взаимоотношений между печенью и мозгом в использовании общих предшественников в биосинтезе липидов. Незначительная алкоголизация предпочтительно потребляющих воду или этанол крыс сопровождается более заметными сдвигами показателей липидного обмена в первой группе животных, чем во второй, при этом ранее отмеченные для аналогичных групп крыс различия в метаболизме липидов исчезли и появились новые. Предпочтительное потребление этанола вместо воды отдельными животными может, в связи с этим, рассматриваться как способ метаболической самокоррекции. Этаноламин в дозе 100 мг на 1 кг массы тела, однократно введенный крысам, более интенсивно утилизируется в биосинтезе

фракций фосфолипидов печени предпочитающих этанол крыс, при этом в ткани увеличивается относительное содержание фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина и повышается включение метки из пирувата в кардиолипин.

Были изучены особенности функционирования гликолиза в печени крыс с различной алкогольной мотивацией путем определения активности ключевых ферментов – гексокиназы (ГК), глюкокиназы (ГЛК), фосфофруктокиназы (ФФК), а также содержания субстратов – глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), фруктозо-6-фосфата (Ф-6-Ф), глюкозы и гликогена [8].

В функционировании начальных стадий метаболизма глюкозы в печени ПВ и ПЭ крыс имеется много общего. Общность проявляется в отсутствии разницы по активности ГК, ФФК, альдолазы, Ф-1, 6-Ф, дегидрогеназ Г-6-Ф и 6-фосфоглюконата, глюкозо-6-фосфатазы, содержанию глюкозы и гликогена. Несмотря на это существуют различия в активности ГЛК, содержании Г-6-Ф, Ф-6-Ф в печени и инсулина в сыворотке крови. Крысы ПЭ (самцы) отличаются от ПВ в 2,7 раза более низкой активностью ГЛК в печени. Указанная выше особенность присуща не только самцам, но и самкам, хотя у последних она менее выражена. У самцов ПВ активность ГЛК выше в сравнении с ПЭ группой на 168%, а у самок – на 68%. Обнаруженное различие изменяет соотношение ферментативной активности ГЛК/ГК. В группе ПВ особей оно равно 3,4, а у ПЭ крыс – 1,3. Животные ПЭ отличаются от крыс ПВ более низким содержанием Г-6-Ф, что обусловлено замедленным фосфорилированием глюкозы в первой группе по ГЛК – реакции. Подтверждением этому служит отсутствие различий между группами в активности ферментов других путей метаболизма Г-6-Ф-ГК, ФФК, глюкозо-6-фосфатазы, дегидрогеназ Г-6-Ф и 6-фосфоглюконата, а также содержании гликогена. У ПЭ крыс снижен уровень Ф-6-Ф, который соответствует таковому для Г-6-Ф. Обращает на себя внимание более высокое содержание инсулина в сыворотке крови ПВ животных в сравнении с крысами ПЭ. Это позволяет понять причину выраженной разницы в активности ГЛК между группами, как результат слабой гормональной индукции фермента у ПЭ животных [9].

При острой алкогольной интоксикации в печени ПВ и ПЭ крыс не изменяется активность ФФК, содержание глюкозы и гликогена. Активность ГК и ПВ животных не изменяется, а у крыс ПЭ снижается на 34% в сравнении с контролем ($P<0,05$). Снижение активности ГЛК проявляется при этом практически в одинаковой степени у животных с различным предпочтением к этанолу. Однако имеющаяся до этого разница в активности фермента между группами исчезает на фоне алкогольной интоксикации. Уровень Г-6-Ф повышается у крыс ПВ на 51%, а у особей ПЭ – на 104% в сравнении с контролем. При этом возрастает в печени и концентрация Ф-6-Ф. У ПВ животных она увеличивается на 52%, у ПЭ – на 97%. Это нивелирует имеющиеся до введения алкоголя различия между группами в содержании гексозомонофосфатов. Полученные результаты указывают на ингибирование начальных реакций гликолиза при острой алкогольной интоксикации, что согласуется с литературными данными, полученными на животных,

не дифференцированных по предпочтению к этанолу. При хронической алкогольной интоксикации в печени ПВ крыс не изменяется в сравнении с контролем активность ГК, ГЛК, ФФК, содержание глюкозы, Г-6-Ф, Ф-6-Ф. У животных ПЭ в отличие от ПВ особей отмечается более существенные изменения. В этой группе повышается в сравнении с контролем активность ГК (нМоль НАДФН•мг белка•час, 3,08±0,19; 3,97±0,34; P<0,05), ГЛК (3,87±0,35; 11,10±1,28; P<0,001), содержание Ф-6-Ф (мкМоль/г ткани, 0,15±0,010; 0,21±0,025; P<0,05). Суммируя данные по изменению активности ферментов и содержанию субстратов, можно отметить, что хроническая алкогольная интоксикация активирует начальные стадии гликолиза в печени ПЭ животных. При этом происходит исчезновение различий между ПВ и ПЭ группами по активности ГЛК, содержанию Г-6-Ф, Ф-6-Ф. Длительное потребление этанола снижает уровень гликогена в печени ПВ крыс (мкМоль/г ткани, 158,7±12,6; 120,41±9,9; P<0,05). У ПЭ животных содержание гликогена не изменяется. Таким образом, этанол при однократном и многократном воздействии сглаживает имеющиеся между ПВ и ПЭ группами различия по ряду показателей обмена углеводов.

Нагрузка глюкозой на фоне 12-часового голодания приводит через один час к увеличению ее уровня в сыворотке крови и в печени, а также повышает количество инсулина в сыворотке крови у ПВ и ПЭ крыс. Содержание инсулина возрастает в группе ПВ особей на 187%, а у ПЭ – на 360%, что указывает на разную чувствительность инсулярного аппарата к глюкозе у ПВ и ПЭ животных. Через один час после введения глюкозы отмечается повышение у ПЭ крыс активности ГЛК (3,68±0,76; 6,58±0,94; P<0,05) и ФФК (нМоль НАДН• мг белка•мин, 7,01±0,51; 11,25±0,91; P<0,01) в сравнении с контролем. У ПВ животных фосфорилирование введенной глюкозы происходит в основном за счет ГК – реакции, на что указывает активирование этого фермента (2,63±0,21; 5,20±0,49; P<0,001). В то же время у ПВ особей активность ГЛК не изменяется при увеличении уровня глюкозы в крови и печени. Введение глюкозы на фоне 12-часового голодания сопровождается повышением у ПЭ животных через 2 часа содержания Г-6-Ф (0,260±0,025; 0,600±0,051; P<0,001) и Ф-6-Ф (0,130±0,010; 0,300±0,020; P<0,001) в печени. В группе ПВ крыс содержание гексозомонофосфатов при этом не изменяется.

Нагрузка глюкозой увеличивает через два часа уровень гликогена у ПВ животных на 58% (P<0,02), а у ПЭ – на 81% (P<0,01). При 48-часовом голодании отмечаются неоднотипные изменения в функционировании гликолиза у крыс с различным предпочтением к этанолу. Особи ПЭ характеризуются выраженной устойчивостью к голоданию, что проявляется как по активности ферментов, так и содержанию субстратов. 48-часовое голодание сопровождается снижением в группе ПВ животных уровня гликемии, активности ГЛК, ФФК, альдолазы Ф-1, 6-Ф, содержания глюкозы, Г-6-Ф, Ф-6-Ф в печени. У ПЭ особей эти показатели не изменяются. Отмечается качественно противоположная ответная реакция исследуемых групп на голодание по изменению содержания инсулина. Необычность этой реакции у ПЭ крыс заключается в повышении у них при этом уровня инсулина,

тогда как у ПВ животных его концентрация снижается на 33%. Стабилизации начальных реакций гликолиза при 48-часовом голодании у ПЭ особей способствует, кроме повышения уровня инсулина, более выраженное у них активирование глюконеогенеза, если судить по активности глюкозо-6-фосфатазы. Активность этого фермента у ПВ животных увеличивается на 70% в сравнении с 12-часовым лишением корма, а у ПЭ – на 113%. На фоне 48-часового голодания крысы ПЭ отличаются от ПВ повышенной активностью глюкозо-6-фосфатазы (мкМоль $P_{неорг}$ • мг белка• час, 3,85±0,33; 2,54±0,26; $P<0,01$). Таким образом, особенности начальных реакций гликолиза в печени крыс с различным отношением к этанолу при голодании и нагрузке глюкозой обусловлены специфичностью изменений содержания инсулина, а также, очевидно, функционированием отдельных метаболических процессов (глюконеогенез).

Весь представленный выше материал свидетельствует о наличии значительных различий в обмене веществ животных, разделенных на крайние разновидности по признаку предпочтения растворов этанола воде. Неоднородность сравниваемых групп животных захватывает широкий круг биохимических показателей, при этом ПЭ особи отличаются от своих антиподов (ПВ) по сниженному уровню эндогенного этанола, более высокой активности ферментов катаболизма алкоголя и ацетальдегида, более интенсивному использованию ацетата в различных реакциях. Значительную роль в организации обмена веществ ПЭ крыс, по-видимому, играет характер субстратов, используемых для энергетических целей, что нашло отражение в особом замедленном типе функционирования начальных этапов распада углеводов, в некотором накоплении заменимых аминокислот в печени, относительной недостаточности инсулина [10]. Пока при самой общей оценке уже имеющихся результатов ПЭ животные могут рассматриваться как разновидность, которая по-особому использует в обмене веществ двууглеродные соединения. Этанол легче ассимилируется ими, является лучшим энергоресурсом или предшественником каких-то эндогенных регуляторов, чем, собственно, и определяется характер питьевого поведения животных.

Если экстраполировать рассматриваемую ситуацию на проблемы, стоящие перед исследователями, занятыми расшифровкой патогенеза алкоголизма, то пока с уверенностью можно лишь утверждать, что «алкогольное поведение» тесно связано с особенностями обмена и регуляторными свойствами двууглеродных соединений, в частности этанола, ацетальдегида и ацетата. Исследование именно этих соединений, их роли в обеспечении биохимического гомеостаза должно стать центральным звеном целенаправленного изучения. Наша точка зрения на патогенез алкоголизма в настоящее время в несколько упрощенной форме сводится к следующему.

Эндогенные этанол и ацетальдегид являются обязательными участниками обмена веществ и должны рассматриваться как незаменимые факторы, создающие при их физиологической концентрации состояние функционального комфорта. Недостаточность системы эндогенный этанол – ацетальдегид

врожденного порядка проявляется у животных как феномен предпочтительного потребления растворов алкоголя вместо воды. Деградация систем эндогенного синтеза ацетальдегида и этанола, нарушение нормального функционирования ферментов их обмена и переключение регуляторных механизмов на работу при более высоких концентрациях обоих соединений в результате хронического избыточного поступления алкоголя в организм ведет к физической зависимости, поскольку единственным способом получить незаменимый метаболит в нужном количестве становится использование его внешнего источника. В соответствии с предлагаемой нами концепцией патогенеза алкоголизма как проявления специфической метаболической зависимости все профилактические и лечебные мероприятия при этом заболевании должны быть направлены на нормализацию систем, ответственных за синтез, катаболизм и пластическое использование эндогенных ацетальдегида, этанола, их ближайших производных и предшественников. Наконец, о стратегической оценке предпочитающих этанол и предпочитающих воду животных как модели потенциальных алкоголиков или трезвенников.

Феномен предпочтения этанола у животных не является аналогией зависимости от алкоголя. Более того, по некоторым параметрам предпочитающие воду животные ближе к типу обмена веществ, характерному для пациентов с алкоголизмом. Повышенный уровень эндогенного этанола в крови и тканях таких животных может быть выражением более жесткой зависимости от фонда двууглеродных соединений, т.е. можно даже допустить, что при моделировании алкоголизма в эксперименте предпочитающие воду животные скорее попадут в состояние физической зависимости. Несомненно, на данном этапе исследование уровня эндогенного этанола в крови людей и экспериментальных животных должно стать обязательным маркером предполагаемой или существующей патологии.

Далее набор экспериментальных подходов при изучении метаболических эффектов алкогольной интоксикации расширялся и затронул клинический аспект проблемы. Было охарактеризовано состояние обмена свободных аминокислот сыворотки крови пациентов на II стадией алкоголизма в динамике алкогольного абстинентного синдрома (ААС) и его коррекции [11].

При алкогольном абстинентном синдроме (ААС) обнаружен дисбаланс фонда свободных аминокислот в сыворотке крови: у пациентов с легкими и тяжелыми формами повышено содержание α-АМК, глицина, валина, фенилаланина, аммиака и резко снижен уровень глутамина. Повышение концентрации таурина и серина наблюдается только при легкой, в то время как содержание лизина снижено исключительно при тяжелых формах ААС. При тяжелом ААС выявлено наличие отрицательной коррелятивной связи между уровнем серина, α-АМК, цистина, глутамина, положительной – содержанием аспартата, таурина, а также активностью АСТ, АЛТ и ГГТП в сыворотке крови и степенью тяжести состояния этих пациентов. В ходе общепринятой дезинтоксикационной и противоалкогольной терапии дисбаланс фонда свободных аминокислот в основном нормализуется при легкой форме ААС, в то же время как при тяжелом ААС существенных изменений в пуле

свободных аминокислот к выписке не происходит. Определение активности АСТ и ГГТП совместно с регистрацией уровня α-АМК в сыворотке крови является высоко информативным тестом для оценки полноты и эффективности дезинтоксикационных мероприятий при ААС. Определение активности АЛТ в данном случае менее показательно. Применение дополнительных методов статистического анализа (факторный, дискриминантный) спектра свободных аминокислот сыворотки крови в ходе проведения дезинтоксикационной терапии у пациентов с ААС является адекватным для более объективной оценки эффективности проводимой терапии. К разряду наиболее информативных показателей при легких формах ААС в ходе проводимого лечения относятся глутамин, аланин, глутамат, α-АМК, при тяжелых – глутамин, лизин, α-АМК, фенилаланин.

В дальнейшем на кафедре биохимии и лаборатории медико-биологических проблем наркологии Гродненского государственного медицинского университета активно исследовалось содержание многих метаболитов с использованием различных вариантов алкогольной интоксикации. Эти результаты представлены в ряде монографий, вышедших в последние годы [12,13,14].

Таким образом, получен огромный фактологический материал, отражающий изменение содержания большого количества метаболитов при алкогольной интоксикации. Его разнородность объясняется разными формами алкоголизации, включающими дозировки вводимого алкоголя, длительность воздействия, время экспозиции при проведении исследований и рядом других факторов. Несмотря на это, имеются четкие представления о направленности метаболических отклонений и их тканевой специфике при острой, хронической, прерывистой алкогольной интоксикации, алкогольном абстинентном синдроме. Вышесказанное позволяет заключить, что к настоящему времени в основном сформирован банк данных, отражающий метаболомику алкогольной интоксикации. Естественно, что с каждым годом он пополняется новыми результатами, полученными благодаря внедрению современных методов физико-химического анализа. Представления о метаболомике алкогольной интоксикации являются объективной научной базой, позволяющей раскрыть отдельные механизмы возникновения, формирования и течения алкогольной зависимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лохов, П. Г. Клиническая метаболомика: текущее состояние и перспективы в России / П. Г. Лохов, Е. Е. Балашова, О. П. Трифонова // Биомедицинская химия. – 2024. – № 5. – С. 329–341.

2. Кукес, И. В. Клиническая метаболомика / Н. С. Антоненко, А. В. Бадаева, С. П. Баклагина [и др.] ; под ред. И. В. Кукеса. – М. : Тинкомаркетинг, 2024. – 602 с.

3. Чернобровкина, Т. В. Феноменология наркоманического гомеостаза: от энзимодиагностики к энзимотерапии / Т. В. Чернобровкина // Наркология. – 2004. – № 3. – С. 59–68.

4. Сатановская, В. И. Состояние альдегиддегидрогеназ печени и мозга крыс при предпочтении этанола и алкогольной интоксикации : автореф. дис…. канд. биол. наук : 03.00.04 / Сатановская Валентина Ивановна ; Белорус. гос. ун-т им. В. И. Ленина. – Минск, 1981. – 22 с.

5. Островский, С. Ю. Особенности обмена аминокислот у животных с различной алкогольной мотивацией : автореф. дис…. канд. мед. наук : 03.00.04 / Островский Сергей Юрьевич ; Минский гос. мед. ин-т. – Минск, 1982. – 18 с.

6. Островский, С. Ю. Изменение фонда свободных аминокислот у крыс, предпочитающих воду или этанол при нагрузке этанолом. / С. Ю. Островский, М. Н. Садовник // Вопросы медицинской химии. – 1980. – № 4. – С. 502–506.

7. Селевич, М. И. Особенности метаболизма липидов у крыс, предпочтительно потребляющих воду или этанол : автореф. дис…. канд. биол. Наук : 03.00.04 / Селевич Михаил Иванович ; Ленингр. гос. мед. ин-т. – Ленинград, 1983. – 17 с.

8. Лелевич, В. В. Особенности начальных реакций гликолиза в печени крыс с различной алкогольной мотивацией : автореф. дис…. канд. мед. наук : 03.00.04 / Лелевич Владимир Валерьянович ; Минский гос. мед. ин-т. – Минск, 1984. – 19 с.

9. Лелевич, С. В. Алкоголь и углеводный обмен / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 140 с.

10. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя / Ю. М. Островский, В. И. Сатановская, С. Ю. Островский [и др.]. – Минск : Наука и техника, 1988. – 263 с.

11. Козловский, А. В. Характеристика фонда свободных аминокислот сыворотки крови в динамике алкогольного абстинентного синдрома : автореф. дис…. канд. мед. наук : 14.00.45 / Козловский Анатолий Всеволодович ; Всесоюзный научный центр наркологии. – М., 1993. – 20 с.

12. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.

13. Лелевич, В. В. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты) / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 244 с.

14. Лелевич, С. В. Метаболические аспекты алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 164 с.

МНОГОФАКТОРНЫЙ ПОДХОД ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИЗУЧЕНИИ АЛКОГОЛИЗМА (ОБЗОР)

Лелевич В.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Алкогольная зависимость является одной из главных текущих угроз здоровью и безопасности людей во многих странах. Затраты на медицинские и социальные последствия, связанные с массовым употреблением алкоголя, являются значительным бременем для бюджетов государств. Все это заставляет настойчиво искать и пытаться обосновать причины злоупотребления алкоголем. Представления о патогенезе алкоголизма претерпели в последнее время определенную эволюцию в связи с достижениями в области наркологии, биохимии, нейрохимии, молекулярной биологии [1]. Важным в практическом отношении является изучение токсического действия этанола на отдельные органы и ткани, анализ метаболических отклонений, патогномоничных для алкогольной интоксикации, поиск эффективных способов ее коррекции [2]. Многочисленность существующих взглядов на патогенез алкоголизма указывает на особую важность выбора правильного методологического подхода к экспериментальному его изучению [3].

Биологическая основа действия алкоголя на организм человека и животных в основном идентична, что указывает на правомочность экспериментального изучения данной патологии. Исследование отдельных звеньев патогенеза алкоголизма с использованием разных методических подходов дает возможность выявить существенные биологические факторы заболевания на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств, нейромедиаторных отклонений, медиации нервных импульсов в ЦНС и некоторых других факторов. Подобный комплексный подход позволяет дифференцированно оценить вклад тех и иных систем организма в формирование и развитие алкогольной зависимости [4].

Практически все результаты по экспериментальному изучению алкоголизма были получены при проведении однофакторных или классических экспериментов, где единственным воздействующим фактором является алкоголь. Данный подход позволяет детально изучить непосредственные эффекты алкоголя на исследуемые параметры с учетом дозы и длительности воздействия. Но анализ современных взглядов на патогенез алкоголизма с одной стороны, а также большая группа разнообразных факторов (психологических, экологических, профессиональных, химических и др.), наслаивающихся на алкоголизацию с другой, указывают на более корректное использование в экспериментальной наркологии многофакторных экспериментов [5].

Для более детального понимания сути разного методологического подхода в изучении алкоголизма необходимо более детально остановиться на принципиальной разнице однофакторных и многофакторных экспериментов.

Во-первых, следует отметить, что использование экспериментов при изучении многофакторных зависимостей применяются в практике биологических исследований все еще достаточно редко [6]. Несмотря на то, что эффективность многофакторного экспериментирования была уже неоднократно показана, его освоение и применение в биологии и медицине идет медленно. Между тем, при изучении такого сложного процесса как алкогольная зависимость нельзя обойтись без постановки многофакторных экспериментов [7]. Широкому их внедрению в экспериментальную практику мешают многие причины, среди которых можно выделить высокую степень формализации, при которой за большим количеством воздействующих факторов теряется биологическая сущность изучаемого явления, кажущаяся сложность схем планирования и расчетов, отпугивающая исследователей с недостаточной математической подготовкой. В последние годы издано достаточное количество руководств по применению многофакторных подходов при решении задач описания и понимания сложных процессов в самых разных научных областях [8]. Однако, практика показывает, что большинство этих руководств оказываются невостребованными специалистами биологического и медицинского профиля.

Самый большой недостаток однофакторных экспериментов в том, что выводы, сделанные на их основе, даже после статистической обработки результатов справедливы только для строго фиксированных условий, в которых был проведен эксперимент. Это обстоятельство в значительной мере обесценивает однофакторный подход в изучении сложных процессов [6]. Логической политикой решения проблемы является проведение эксперимента в условиях действия на процесс сразу всей совокупности известных и управляемых факторов. В ряде случаев решение задачи в таком, самом общем виде, оказывается слишком громоздким и трудноосуществимым. Поэтому вначале ограничиваются изучением действия как правило двух факторов, играющих важную роль в формировании или развитии процесса. Такие двухфакторные эксперименты были апробированы на относительно простых биологических процессах – например синтез антибиотика микроорганизмами в зависимости от содержания в среде глицерина и аэрации среды [6]. При их проведении и дальнейшей математической обработке результатов было установлено существование межфакторных взаимодействий, появление которых приводит к нелинейности поверхности отклика даже в том случае, когда по каждому из факторов в отдельности зависимость функции отклика линейна.

Следует отметить те особенности, которыми эксперимент с двумя факторами принципиально отличается от однофакторного. Во-первых, это существование межфакторных взаимодействий, появление которых приводит к нелинейности ответа. При наличии такого взаимодействия оказывается невозможным однозначно характеризовать влияние одного из взаимодействующих факторов на процессе, не упоминая о том, на каком уровне находится второй фактор. Во-вторых, при выборе условий моделирования в сторону увеличения функции ответа недостаточно просто определить для каждого из факторов, как именно нужно изменять его уровень

(понижать или повышать) [8]. Логично выбрать наиболее эффективное направление, при котором одновременное изменение уровней обоих факторов приводило бы к наиболее резкому изменению изучаемого процесса. Иначе говоря, требуется одновременно изменять уровни обоих факторов в строго определенном соотношении даже в том случае, когда они действуют на процесс независимо друг друга, то есть, когда эффект взаимодействия отсутствует.

Более чем сорокалетний собственный опыт экспериментального изучения алкоголизма позволил сформировать достаточно широкие компетенции в этой области. В экспериментальной практике использовались различные модели алкогольной мотивации, острой и хронической алкогольной интоксикации, алкогольного абстинентного синдрома [9,10]. Были разработаны модификации уже существующих экспериментальных ситуаций, а также предложены и запатентованы принципиально новые модели (прерывистой алкогольной интоксикации) [11,12]. Все эти исследования проводились в условиях однофакторного эксперимента – воздействия алкоголя в различных дозировках, способах введения, длительности действия. Критический анализ полученных результатов привел к пониманию несоответствия моделируемых ситуаций с условиями алкоголизации в человеческой популяции. Там она часто наслаивается на такие сопутствующие факторы как стресс, гиподинамия, экологически неблагоприятные факторы, воздействие ксенобиотиков и лекарственных средств, никотин, отклонения пищевого поведения, соматическая патология. Все эти сложные сочетания не принимались во внимание при проведении классических однофакторных экспериментов.

В этой связи нами, начиная с 2015 года, стали внедряться в экспериментальную практику двухфакторные эксперименты, где исследовалось воздействие двух наиболее часто встречающихся факторов: алкоголь – гиподинамия, алкоголь – стресс, алкоголь – голодание. Первым в этом ряду было моделирование алкогольной интоксикации на фоне гиподинамии. Хорошо известна тенденция к резкому снижению уровня активности людей в современном обществе. Это связано в первую очередь с автоматизацией производства, распространением транспорта, появлением профессий со сниженным уровнем мышечной активности.

По оценкам ВОЗ примерно у 60% населения физическая активность ниже уровня, необходимого для поддержания и сохранения здоровья. При гиподинамии происходит нарушение работы не только мышечной ткани, но и других систем – сердечно-сосудистой, эндокринной, ЦНС. В этой связи естественный интерес вызывает изучение особенностей метаболических отклонений, вызываемой алкогольной интоксикацией на фоне гиподинамии. Гиподинамию у крыс вызывали путем их помещения в специальные клетки – пеналы на сроки от 7 до 28 суток. Затем у этих животных воспроизводили различные варианты алкогольной интоксикации (острой, хронической) или алкогольный абстинентный синдром. Было установлено, что эффекты острой алкогольной интоксикации при гиподинамии на показатели дофаминергической нейромедиаторной системы зависит от ее длительности и проявляются в большей степени в стриатуме, чем в гипоталамусе [13]. Острая

алкогольная интоксикация после семидневной гиподинамии приводит к снижению уровня дофамина, а на фоне 28-дневной гиподинамии – к повышению содержания норадреналина, адреналина и дофамина в гипоталамусе.

Еще одним переменным фактором, часто встречающимся в повседневной жизни, является дисбаланс питания, в частности голодание. Проблема влияния голодания на различные показатели обменных процессов в организме животных и человека продолжает привлекать внимание многих исследователей. Теоретический интерес изучения полного голодания связан с исследованием на его примере адаптации организма к условиям эндогенного питания. Существует ряд естественных причин повышенного интереса к данной проблеме. Во-первых, человек может оказаться в условиях голода в силу случайных событий – стихийного бедствия, несчастного случая и т.д. Во-вторых, лечебное голодание нередко используется в медицинской практике при лечении ряда заболеваний, в том числе и в психиатрии. В-третьих, факторы вынужденного голодания сопутствуют целому ряду заболеваний различного генеза. В связи с этим вполне понятна вероятность наслоения алкогольной интоксикации на период голодания в реальных условиях. Исходя из вышесказанного актуальным является моделирование сочетанного воздействия алкоголя и голодания, что позволит выявить ранее неизвестные сведения о сложных взаимодействиях данных факторов при их сочетанном воздействии на организм.

Нами проведено изучение нейромедиаторных систем головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации на фоне 3 и 7-суточного голодания. Логическим продолжением двухфакторных экспериментов при изучении метаболических нарушений, индуцируемых алкогольной интоксикацией, является комбинированное воздействие алкоголя и стресса. На современном этапе развития экспериментальной и клинической медицины стресс и сопровождающие его коморбидные патологии, также как депрессивные, фобические и тревожные состояния, считаются функциональной основой для целого ряда психосоматических заболеваний. Подобные расстройства являются довольно распространенным дезадаптивным феноменом, который встречается у 50-70% населения ряда стран [14]. В силу разнообразия причин, приводящих к стрессовой ситуации, невозможно создать универсальную модель, восстанавливающую все многообразие физиологических и биохимических механизмов, отвечающих на аверсивные стимулы различной природы. В силу этого выбор оптимальной модели зависит от целей и задач исследований и полностью остается за экспериментатором.

Нами была выбрана ситуационная стрессовая модель, включающая плавание животных в холодной воде, которая уже давно применяется в экспериментальной практике [15]. Эффекты острой алкогольной интоксикации изучались у крыс, подвергавшихся процедуре плавания в течение 5 суток, а хроническую (7-дневную) алкоголизацию воспроизводили на фоне 7-суточного периода плавания. Результаты, полученные в вышеперечисленных двухфакторных экспериментах, в ряде случаев существенно отличаются

от таковых при воздействии только одного алкоголя. Получены новые, ранее неизвестные сведения, указывающие на сложный механизм взаимодействия этих факторов при их сочетанном воздействии на организм.

Таким образом, применение многофакторного подхода является качественно новым этапом в экспериментальном изучении алкоголизма. При этом исследователя интересует действие не одного изолированного фактора (алкоголя), которое в реальных условиях встречается редко, а влияние сочетания различных, реально существующих комбинаций факторов. Используя в дальнейшем особые методики статистической обработки данных, позволяющие изучить эффективность совместного полифакторного воздействия (дискриминантный анализ), можно установить вклад каждого фактора в изменение изучаемого явления. В итоге расширяется возможность более глубокого и адекватного понимания возникновения и развития патологических процессов полиэтиологического характера, к которым относится алкогольная зависимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоров, П. И. Соматогенез алкоголизма / П. И. Сидоров, Н. С. Ишеков, А. Г. Соловьев. – М. : Медпресс-информ, 2003. – 224 с.

2. Лелевич, С. В. Метаболические аспекты алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 164 с.

3. Лелевич, В. В. Реалистичный подход к экспериментальному изучению алкоголизма / В. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов науч.-практ. конф., 24 янв. 2020 г. / Гродн. гос. мед. ун-т. ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2020. – С. 425–428.

4. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.

5. Лелевич, В. В. Экспериментальное изучение алкоголизма с позиций сложных комбинированных воздействий с другими экстремальными факторами / В. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 28-29 янв. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т. ; редкол.: Е. Н. Кроткова[и др.]. – Гродно, 2021. – С. 499–502.

6. Максимов, В. Н. Многофакторный эксперимент в биологии / В. Н. Максимов. – М. : Изд-во МГУ, 1980. – 280 с.

7. Лелевич, В. В. Методологические аспекты экспериментального изучения алкоголизма / В. В. Лелевич // Биохимия и молекулярная биология. – 2022. – № 1. – С. 110–113.

8. Макаричев Ю. А. Методы планирования эксперимента и обработки данных / Ю. А. Макаричев, Ю. Н Иванников. – Самара : Самар. гос. тех. ун-т, 2016. – 131с.

9. Лелевич, В. В. Современное состояние исследований в области экспериментальной наркологии / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Актуальные медико-биологические проблемы алкогольной и других химических зависимостей : сб. ст. междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 3-4 окт. 2019 г. / НАН Беларуси ; гл. ред. И. Н. Семененя. – Минск, 2019. – С. 114–119.

10. Лелевич, С. В. Алкоголь и углеводный обмен / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 140 с.

11. Лелевич, В. В. Новые подходы в моделировании алкогольной интоксикации / В. В. Лелевич, А. Н. Бородинский, О. В. Артемова // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости : сб. статей междунар. симпозиума, Гродно, 22-24 апр. 2004 г. / Ин-т биохимии ; гл. ред. В. В. Лелевич. – Гродно, 2004. – С. 86–90.

12. Патент BY 14289, МПК У09В23/00 (2009). Способ моделирования прерывистой алкогольной интоксикации у крыс в эксперименте : № а 20081394 : заявлено 30.06.2010 : опубл. 30.04.2011 / Лелевич В. В., Лелевич С. В. ; заявитель Гродн. гос. мед. ун-т. – 3 с.

13. Мамедова, А. Е. Дофаминергическая система гипоталамуса и стриатума головного мозга крыс при комплексном воздействии гиподинамии и острой алкогольной интоксикации / А. Е. Мамедова, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 428–433.

14. Косолапов, В. А. Моделирование стресса в эксперименте / В. А. Косолапов, И. А. Трегубова // Лекарственный вестник. – 2022. – Т. 23, № 2. – С. 17–19.

15. Милютина, Н. П. Свободорадикальный механизм развития холодового стресса у крыс / Н. П. Милютина, Т. И. Бондаренко, Т. А. Шустапова // Российский физиологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 73–82.

ПРАКТИКО–ОРИЕНТИРОВННОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИИ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ (ОБЗОР)

Лелевич В.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Практико–ориентированный подход является основополагающим для современного медицинского образования. Структура и содержание подготовки медицинских кадров являются отражением интеграционных медико – педагогических процессов, обеспечивающих развитие медицинского образования, выраженных в идеях гуманизации, непрерывности обучения и в компетентностном подходе к обучению [1]. В современном понимании и уровне развития науки невозможно освоить медицинскую специальность один раз и на всю трудовую деятельность, так как внедряются новые технологии, происходит быстрый рост знаний и умений, и возрастает потребность в квалифицированных специалистах. Компетентность и профессионализм специалистов – это основные требования современного работодателя. Будущему медицинскому работнику важно осознать практическую значимость изучаемого материала, понять перспективу своей

профессиональной деятельности, овладеть новыми технологиями, представить трудности медицинского труда и быть готовыми к их преодолению. В этом состоит основное назначение практико–ориентированного подхода к подготовке будущих медицинских работников [2].

Современные тенденции развития педагогических и медицинских наук предполагают формирование практико–ориентированного обучения в медицинских вузах через приобретение или совершенствование конкретных профессиональных компетенций. Профессиональная компетенция – это способность успешно действовать на основе знаний, умений, навыков и практического опыта при решении профессиональных задач [3]. В контексте современных методических подходов в образовании под практико–ориентированностью понимается широкий круг понятий, включающий:

- особенности проектирования образовательных программ – с опорой на цели и задачи практического здравоохранения, с учетом его запросов по контингенту, по тематике, по формированию компетенций в определенной области у сотрудников конкретной медицинской организации;
- целенаправленную практическую подготовку – с приобретением компетенций, требуемых для конкретной практической деятельности;
- организацию образовательной деятельности с задействованием ресурса клинических баз с целью становления профессиональных компетенций с учетом имеющихся на данной базе возможностей и технологий.

В качестве практико–ориентированных технологий, применяемых в подготовке будущих медиков, следует выделить:

- технологии контекстно–компетентностного обучения: дискуссии, семинары, групповые занятия, в том числе направленные на разбор ситуационных клинических задач (кейс-задач);
- технологии интерактивного обучения: работа в симуляционных классах, использование стандартизированных пациентов в рамках ролевых игр, проведение мастер-классов, освоение клинических задач в реальных профессиональных условиях (на клинических базах).

В настоящее время задачей высших медицинских учебных заведений является подготовка высококвалифицированного профессионала, способного принимать решения быстро и адекватно в стандартной – нестандартной ситуации. Максимальное выполнение поставленной цели требует решения задач с внедрением современных форм обучения. Перспективной задачей вуза является развитие и внедрение высоких технологий в научную, педагогическую и клиническую деятельность на всех этапах профессионального образования. Приоритетным направлением развития здравоохранения рассматривается реализация повышения качества подготовки медицинских кадров, способных решать сложнейшие вопросы сохранения здоровья населения, проблемы демографии. Поставленные задачи выполнимы при исполнении требований к компетентности современного выпускника медицинского вуза, будущего врача.

В современной педагогической науке медицинских вузов уделяется большое внимание роли дидактики в организации практико–ориентированного процесса, способного мотивировать студентов к получению знаний, умений и навыков, способных формировать клиническое мышление как важнейший фундамент в деятельности врача, способного организовать диагностику и лечение пациента, избежать врачебных ошибок путем приобретения профессиональных компетенций и инновационных подходов [2]. В современных условиях развития науки, использования передовых технологий в здравоохранении меняются подходы и повышаются требования к подготовке будущих врачей. В связи с этим важная роль отводится практико–ориентированной подготовке будущих специалистов с высшим медицинским образованием. Для выполнения поставленной цели образовательный процесс в вузе должен быть ориентирован на получение и углубление теоретических знаний по естественно – научным и клиническим дисциплинам, формирование и развитие у студентов практических умений и навыков, компетенций в области методики комплексного обследования пациента по органам и системам; выявлять клинические симптомы и синдромы; проводить интерпретацию результатов и целесообразность использования лабораторных и инструментальных методов диагностики в соответствии с данными анамнеза, жалобами, симптомами и синдромами, выявленными у пациента; оказывать помощь пациентам при возникновении неотложных состояний.

Практико–ориентированные подходы в подготовке специалистов здравоохранения с высшим медицинским образованием направлены на формирование и развитие клинического мышления, коммуникативных и организаторских способностей выпускника. Эти качества отражают командный характер труда врача, его умение правильно построить взаимодействия с коллегами, средним медицинским персоналом, пациентами и их родственниками [4]. В современных условиях обществу требуются выпускники высших учебных заведений медицинского профиля, владеющие теоретическими и практическими знаниями, умениями и навыками. Поэтому практико–ориентированное обучение будущих врачей является одним из важнейших условий выполнения государственного заказа в области повышения качества медицинского образования.

В подготовке специалиста главным является не приобретение знаний и навыков, а формирование профессионального мышления. Профессионально компетентный специалист понимает цель и способен менять способы осуществления деятельности в соответствии с изменяющимися условиями. Чем больше творчества в работе специалиста, тем больше гарантий обретения им профессиональной компетентности. Поэтому при овладении навыками и умениями необходим творческий подход [3]. Профессиональное мышление и творческий подход к практической деятельности являются вершиной профессиональной компетентности специалиста, которая формируется на всех стадиях его непрерывного образования и служит неукоснительным требованием к подготовке и воспитанию элиты профессионалов.

Биохимия, в обобщенном плане, это наука, занимающаяся изучением различных молекул, химических реакций и процессов, протекающих в живых клетках и организмах. Фундаментальное знание биохимии совершенно необходимо для успешного развития двух главных направлений биомедицинских наук. Во-первых – это решение проблем сохранения здоровья человека, во-вторых – выяснение причин различных болезней и изыскание путей их эффективного лечения [5]. Со строго биохимической точки зрения организм можно считать здоровым, если многие реакции, протекающие внутри клетки и во внеклеточной среде, идут в таких условиях и с такими скоростями, которые обеспечивают максимальную жизнеспособность организма и поддерживают его физиологически нормальное состояние. С этих позиций болезни представляют собой проявления тех или иных изменений в свойствах молекул и нарушений в протекании химических реакций и метаболических путей. Анализ и систематизация основных факторов, приводящих к развитию болезней, позволила объединить их в семь групп – физические, химические, биологические, генетические, иммунологические, гипоксия и нарушения пищевого баланса. Все они, в той или иной степени, оказывают влияние на структуру и свойства функционально важных молекул или на определенные звенья метаболизма. Биохимические исследования могут внести существенный вклад в диагностику и лечение различных патологических состояний. Это может проявляться в различных аспектах диагностического и лечебного процессов – установлении причины заболевания, выборе рационального и эффективного способа лечения, мониторинга за течением болезни, контроля эффективности лечения. Кроме того, на основе биохимических исследований разрабатываются методики массового обследования населения с целью ранней диагностики [6].

Между биохимией и медициной имеется широкая двухсторонняя связь. Благодаря биохимическим исследованиям удалось ответить на многие вопросы, связанные с развитием заболеваний, а изучение причин и хода развития некоторых болезней привело к созданию новых направлений биохимии. Ориентация фундаментальных знаний в прикладном направлении служит основой профилизации предмета биохимии в медицинских вузах. Она должна проводиться с учетом особенностей подготовки и практической деятельности будущего врача [6].

По существующему учебному плану в медицинских университетах предмет «Биологическая химия» изучается на 2-ом курсе в течение 3 и 4 семестров. Она определяется как учебная дисциплина, содержащая систематизированные научные данные и методики в области медицинской биохимии, изучающая молекулярные основы процессов жизнедеятельности человека в норме и знакомящая с возможными причинами и последствиями нарушений метаболических реакций.

Цель преподавания и изучения биологической химии состоит в формировании у студентов и приобретении ими научных знаний о молекулярных основах физиологических функций человека в норме с учетом онтогенеза, общих представлениях о молекулярных основах развития

патологических процессов, биохимических методах диагностики заболеваний и контроля состояния здоровья человека [5]. В этой связи задачи изучения учебной дисциплины состоят в приобретении студентами академической компетенции, основу которой составляет способность к самостоятельному поиску учебно–информационных ресурсов, овладению методами приобретения и осмысления знаний по основным разделам биохимии. К ним следует отнести: основные принципы молекулярной организации клетки, ткани, организма; основные закономерности метаболических процессов, регуляции метаболизма и его взаимосвязи с функциональной активностью живой системы; патогенетические механизмы развития патологических процессов, с учетом основных типов наследуемых дефектов метаболизма; методы биохимических исследований и их использование для оценки состояния здоровья человека [7].

На основании вышеизложенного сформированы требования к подготовке студентов после окончания изучения биохимии. Согласно им, студент должен иметь знания о: составе живого организма и физико-химических свойствах основных классов органических соединений, их метаболизме; строении и механизме действия ферментов, типах катализа, иерархии регуляции метаболизма; окислительном фосфорилировании и процессах энергетического сопряжения; синтезе белка и нуклеиновых кислот; особенностях метаболизма в различных органах и тканях. Наряду с теоретической подготовкой студент должен обладать определенными практическими навыками, которые включают: проведение простейших химических исследований с анализом из результатов; работа с аппаратурой, используемой в клинико-биохимических лабораториях [6].

Базовые знания, приобретенные при изучении биологической химии, необходимы для успешного освоения практически всех клинических дисциплин. Но в учебном плане медицинских вузов есть дисциплина, которая выполняет важную промежуточную функцию в этой преемственности – это клиническая биохимия. Клиническая биохимия – учебная дисциплина, содержащая систематизированные научные знания об изменениях химического состава биологических жидкостей организма человека при различных заболеваниях и методах выявления этих изменений с целью диагностики, прогноза и коррекции лечения [8]. Клиническая биохимия является важнейшим разделом клинической лабораторной диагностики наряду с лабораторной гематологией, иммунологией, клинической серологией и микробиологией, клинической токсикологией и др. Данная дисциплина использует множество диагностических методов и позволяет врачу-специалисту оценить диагностически и прогностически значимые нарушения биохимических процессов в организме человека.

Современная клиническая биохимия позволяет существенно облегчить квалифицированную и обоснованную постановку диагноза, выбор лечения и оценку прогноза при многих заболеваниях. Целью преподавания и изучения клинической биохимии является приобретение студентами научных знаний о механизмах и характере изменений химического состава биологических жидкостей организма человека при патологических состояниях, формирование

у них практических навыков выполнения биохимических методов исследования и интерпретации полученных результатов. Задачи изучения клинической биохимии состоят в приобретении студентами академических компетенций, основу которых составляет способность к самостоятельному поиску учебно-информационных ресурсов, методами приобретения и осмысления знаний по основным разделам предмета [9]. Этими разделами являются: современные методы, применяемые для биохимических исследований в клинико-диагностических лабораториях; патохимические процессы, лежащие в основе изменения биохимических параметров при патологических состояниях; современные биохимические диагностические технологии. Преподавание и успешное изучение клинической биохимии осуществляется на базе знаний и умений нескольких учебных дисциплин – общей химии, биоорганической химии и биологической химии.

В результате освоения клинической биохимии студенты должны усвоить организацию и принципы выполнения основных методов количественного анализа биологических материалов; технологию определения концентрации отдельных субстратов, активности ферментов, содержания гормонов в биологическом материале. На основе этой теоретической базы знаний студент должен уметь выбирать оптимальные аналитические методы исследования; выполнять методики определения концентраций или активности отдельных аналитов в биологическом материале согласно номенклатуре методов, рекомендуемых министерством здравоохранения; оценивать результаты биохимических исследований (клинико-лабораторное заключение); организовывать и проводить контроль качества биохимических исследований. С позиции освоения практических навыков студент должен владеть рутинными методами оценки белкового, углеводного, липидного, водно-электролитного, минерального, пигментного обменов; параметров кислотно-основного состояния и гомеостаза [10].

Таким образом, детальный анализ типовых учебных программ, требования к приобретению студентами академических компетенций по биологической химии и клинической биохимии показывают их тесную взаимосвязь и преемственность при обучении в медицинском вузе. Биохимия закладывает необходимый теоретический фундамент знаний, на основе которого при изучении клинической биохимии приобретаются знания и навыки их прикладного применения для клинико-лабораторной диагностики патологических состояний с использованием современных биохимических диагностических технологий [10].

Проведенный анализ показал, что симбиоз теоретической подготовки, включающей фундаментальные и клинические знания, и овладение практическими умениями и навыками в современных условиях развития здравоохранения является реальной моделью образования при подготовке компетентного специалиста, способного к высокому уровню клинического мышления, что позволит профессионально предупреждать врачебные ошибки, путем освоения и применения высокотехнологичного оборудования. Увеличение практической направленности образования является характерным

признаком практико–ориентированного обучения в медицинском университете. Это освоение студентами образовательной программы за счет выполнения ими практических задач на практических занятиях, реализации программ учебной и производственной практики. Определенную роль в этом подходе обучения студентов сыграют наставники из лечебных учреждений. На каждом этапе учебной деятельности преподавателю необходимо активизировать у студентов процесс познания, используя классические и активные методы обучения, совершенствуя практическую направленность учебного процесса с использованием современных технологий, приближая к реальным жизненным ситуациям. Консолидация медицинских университетов и лечебно-профилактических учреждений в области практико – ориентированного обучения студентов – медиков повысит качество подготовки будущих врачей по всем направлениям врачебной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгополова, А. Ф. Роль практико–ориентированного подхода в современной дидактике вуза / А. Ф. Долгополова, В. А. Жукова, Е. Н. Гавриленко // Современное образование. – 2018. – № 4. – С. 150–159.
2. Алексеенко, С. Н. Роль практико–ориентированной организации образовательного процесс студентов медиков в развитии клинического мышления и предотвращении профессиональных ошибок в будущей врачебной деятельности / С. Н. Алексеенко, Т. В. Гайворонская, Н. Н. Дробот // Педагогический журнал. – 2023. – Т. 13, № 6-1. – С. 404–416.
3. Снежицкий, В. А. Формирование профессиональной компетенции врача – необходимое условие современного инновационного образования в медицинском вузе / В. А. Снежицкий, Л. Н. Гущина, М. Н. Курбат // Вышэйшая школа. – 2011. – № 2. – С. 45–49.
4. Богомолов, А. Н. Психолого-педагогические аспекты практико-ориентированного обучения / А. Н. Богомолов // Современное педагогическое образование. – 2019. – № 10. – С. 7–11.
5. Лелевич, В. В. Эволюция организации учебного процесса на кафедре биологической химии ГрГМУ / В. В. Лелевич // Актуальные проблемы биохимии : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 28 мая 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, И. О. Леднева. – Гродно, 2021. – С. 13–16.
6. Лелевич, В. В. Преемственность при изучении биохимии и клинической биохимии в медицинском вузе / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Современные тенденции образовательного процесса в медицинском университете : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 29 мая 2020 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, И. О. Леднева. – Гродно, 2020. – С. 115–118.
7. Маглыш, С. С. Ситуационные задачи как активный метод изучения биологической химии в медицинском университете / С. С. Маглыш, И. О. Леднева, В. В. Лелевич // Вышэйшая школа. – 2022. – № 5. – С. 21–25.

8. Лелевич, С. В. Объективный структурированный клинический экзамен как элемент итоговой аттестации по клинической биохимии / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Актуальные проблемы общей клинической биохимии 2025 : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рождения Ю. М. Островского, 27 июня 2025 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, И. О. Леднева. – Гродно, 2025. – С. 392–394.

9. Абдулгалимов, Р. М. Современные проблемы становления специалиста медицинского профиля / Р. М. Абдулгалимов // Проблемы современного педагогического образования. – 2018. – № 59-2. – С. 4–7.

10. Современные тенденции преподавания биологической химии в медицинском университете / В. В. Лелевич, И. О. Леднева, С. С. Маглыш [и др.] – Гродно : ГрГМУ, 2022. – 192 с.

НИЗКОУГЛЕВОДНЫЕ ДИЕТЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР)

Лелевич В.В., Деревяго П.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Низкоуглеводные диеты (НУД) представляют собой группу рационов питания, характеризующихся сознательным ограничением потребления углеводов ниже физиологической нормы. Согласно действующим нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах, адекватный уровень потребления углеводов для взрослого человека составляет 300-500 г в сутки в зависимости от энергозатрат и уровня физической активности [1]. Практическое применение НУД требует снижения этого показателя (обычно до менее 130 г/сут), что инициирует метаболическую перестройку организма [2]. НУД применяются в клинической практике при ожирении, сахарном диабете 2 типа, метаболическом синдроме, а также при фармакорезистентной эпилепсии [3, 4]. Однако биохимические последствия длительного ограничения углеводов остаются предметом научных дискуссий: одни исследования подтверждают положительное влияние на липидный профиль и гликемический контроль, другие указывают на потенциальные риски долгосрочной безопасности [5, 6]. Понимание молекулярных механизмов адаптации необходимо для объективной оценки целесообразности применения НУД в клинической практике [3, 4]. В данной статье систематизированы данные о биохимических механизмах адаптации к низкоуглеводному питанию и дана оценка клинической эффективности и безопасности их применения при различных заболеваниях. В научной литературе отсутствует единое определение низкоуглеводных диет. Многие авторы выделяют различные классификации, основанные на процентном содержании углеводов от общей

суточной энергии [1, 3]. Обобщая существующие подходы, выделены следующие категории рационов:

Очень низкоуглеводная высокожировая кетогенная диета.

Углеводы составляют менее 10% от общей суточной энергии (обычно менее 20-50 г/сутки). Жиры обеспечивают 70-80% калорийности, белок – около 10% (1,2-1,5 г/кг массы тела). Данный режим индуцирует пищевой кетоз с концентрацией β-гидроксибутирата крови 0,5-3,0 ммоль/л и применяется как в терапевтических, так и в метаболических целях [3].

Низкоуглеводная диета.

Содержание углеводов варьирует в пределах 10-25% от общей суточной энергии (при энергоценности около 1500 ккал/сутки это 38-97 г/сутки). Доля белка составляет 10-30%, жира – 25-45%. Кетоз развивается не всегда, однако отмечаются улучшение гликемического контроля и снижение массы тела [3].

Умеренно-углеводная диета.

Углеводы составляют 26-44% от общей суточной энергии (98-168 г/сутки). Часто используется как поддерживающий режим после периода кетогенной или строгой низкоуглеводной диеты [1].

Метаболическая адаптация организма на фоне НУД

Адаптация к низкоуглеводному питанию запускается в первые 24-48 часов после снижения поступления углеводов и истощения запасов гликогена в печени и мышцах. Ключевым триггером метаболической перестройки служит гормональный сдвиг: снижение концентрации инсулина на фоне повышения уровня глюкагона, адреналина и кортизола [3, 4, 7]. Именно гипоинсулинемия, а не только дефицит калорий, устраняет ингибирующее действие инсулина на гормон-чувствительную липазу (HSL) и адипоцитарную триглицеридлипазу (ATGL). В результате фосфорилирования белка перилипина протеинкиназой А происходит диссоциация липаз от липидной капли, что позволяет гидролизовать триацилглицеролы до свободных жирных кислот и глицерола [3, 4]. Высвободившиеся жирные кислоты транспортируются в кровоток в комплексе с альбумином и поступают в печень и периферические ткани.

В гепатоцитах жирные кислоты активируются до ацил-КоА, однако для их дальнейшего окисления необходим перенос через внутреннюю митохондриальную мембрану. Этот процесс осуществляется посредством карнитиновой транспортной системы: фермент карнитин-ацилтрансфераза I (CPT1) образует ацилкарнитин, который транслоказой перемещается в матрикс, где CPT2 регенерирует ацил-КоА. Активность CPT1 является лимитирующей стадией и регулируется уровнем малонил-КоА: при низком инсулине и высоком глюкагоне концентрация малонил-КоА падает, что снимает ингибирование CPT1 и стимулирует β-окисление [5, 4].

В митохондриях ацил-КоА подвергается последовательному отщеплению двухуглеродных фрагментов (ацетил-КоА) с образованием восстановленных эквивалентов ($FADH_2$ и NADH) для синтеза АТФ, обеспечивая энергетические потребности тканей в условиях дефицита глюкозы. При интенсивном

β-окислении образуется избыток ацетил-КоА. Одновременно активация глюконеогенеза приводит к дефициту оксалоацетата в митохондриях, что ограничивает вход ацетил-КоА в цикл трикарбоновых кислот. В результате избыточный ацетил-КоА направляется на синтез кетоновых тел. Ключевым регуляторным ферментом этого пути является митохондриальная 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтаза (HMGCS2), активность которой индуцируется глюкагоном. В ходе последовательных реакций конденсации и расщепления образуется ацетоацетат, который восстанавливается до β-гидроксибутирата или декарбоксилируется до ацетона [4]. Концентрация β-гидроксибутирата в диапазоне 0,5--3,0 ммоль/л служит биохимическим маркером успешной адаптации, тогда как превышение этого порога требует исключения патологического кетоацидоза [3]. Параллельно с кетогенезом в печени и почках активируется глюконеогенез – синтез глюкозы из неуглеводных предшественников (лактата, аланина, глицерола). Ключевые реакции этого пути обходят необратимые этапы гликолиза: карбоксилирование пирувата до оксалоацетата (пируваткарбоксилаза), его превращение в фосфоенолпируват (ФЕП-карбоксикиназа), гидролиз фруктозо-1,6-бисфосфата (фруктозо-1,6-бисфосфатаза) и финальное дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата (глюкозо-6-фосфатаза) [3, 4]. Реципрокная регуляция гликолиза и глюконеогенеза осуществляется через концентрацию фруктозо-2,6-бисфосфата: при низком уровне инсулина его синтез снижается, что подавляет гликолиз и активирует глюконеогенез, обеспечивая глюкозой глюкозозависимые ткани [3, 4].

Клиническая эффективность

Эффективность НУД при ожирении

Ожирение – заболевание, которое развивается в результате избыточных жировых отложений в организме. Такой диагноз ставится взрослому человеку, если его индекс массы тела (ИМТ) больше или равен 30.

При ожирении снижение потребления углеводов приводит к более низким уровням инсулина, что играет ключевую роль в метаболизме липидов. Более низкие уровни инсулина уменьшают ингибирование гормоночувствительной липазы, способствуя расщеплению триглицеридов и высвобождению свободных жирных кислот из жировой ткани. После высвобождения из жировой ткани свободные жирные кислоты связываются с альбумином плазмы крови и транспортируются к периферическим тканям – преимущественно в печень, скелетные мышцы и миокард, где используются в качестве основного источника энергии. Опираясь на мета-анализ Silverii и соавт. (2022) [8], включавшему 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием лиц с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²), низкоуглеводные диеты привели к большей потере веса по сравнению с диетами без ограничения углеводов в следующие сроки:

1. Через 3-4 месяца разница в потере веса в сравнении с диетами без ограничения углеводов составила – (-2,59 кг).
2. Через 6-8 месяцев – (-2,64 кг).
3. Через 10-14 месяцев – (-2,30 кг).

4. Через 18-30 месяцев – (+0,89 кг).

Согласно данным о влиянии низкоуглеводных диет на липидный профиль у лиц с ожирением в мета-анализе Silverii и соавт. (2022) [8] и данным исследования Foster и соавт. (2003) [9], было выявлено, что низкоуглеводные диеты способствуют значительному снижению триглицеридов и повышению холестерина ЛПВП как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе (до 30 месяцев), тогда как уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП остаются без значимых изменений. Полученный результат говорит о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний, который и так повышен у людей с ожирением.

Эффективность НУД при СД2

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – это метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, которая развивается в результате относительной недостаточности инсулина на фоне резистентности периферических тканей к его действию.

Согласно мета-анализу Goldenberg и соавт. (2021) [10], включившему 23 рандомизированных контролируемых исследования, низкоуглеводные диеты (<130 г углеводов/день) у пациентов с СД2 ассоциировались с более высокой частотой ремиссии диабета через 6 месяцев по сравнению с контрольными диетами:

1. Через 6 месяцев средняя разница в потере веса в сравнении с контрольными диетами составила – (-3,46 кг).
2. Уровень гликированного гемоглобина <6,5% (с применением сахароснижающих препаратов или без них).
3. Наблюдались клинически значимые улучшения в уровне триглицеридов и чувствительности к инсулину.
4. Частота ремиссии СД2 через 6 месяцев при НУД составила – 57%, контрольные диеты – 31%.

Важно отметить тот факт, что к 12 месяцам эти преимущества значительно уменьшались, а данные о ремиссии в долгосрочной перспективе были ограничены. Авторы отмечают, что, несмотря на многообещающие краткосрочные результаты, долгосрочная эффективность и безопасность НУД требуют дальнейшего изучения.

Эффективность НУД при лекарственно-резистентной эпилепсии

Эпилепсия – это заболевание, при котором повторяющиеся приступы вызваны аномальными электрическими разрядами в головном мозге. У большинства людей приступы можно контролировать с помощью одного или нескольких противоэпилептических препаратов. Для людей, у которых приступы продолжаются (фармакорезистентная эпилепсия), может рассматриваться специальная диета – кетогенная диета (<20-50 г углеводов/день).

Кетоны модулируют активность нейрональных каналов, увеличивают синтез ГАМК и стабилизируют мембранный потенциал, что повышает порог судорожной готовности [11]. Согласно Кокрейновскому систематическому обзору Martin‑McGill и соавт. (2020) [12], включавшему 13 исследований

с 932 участниками, кетогенные диеты у детей с фармакорезистентной эпилепсией ассоциировались с достоверно более высокой частотой достижения свободы от приступов и снижения частоты приступов на 50% и более, по сравнению с обычным лечением. В отдельных исследованиях до 55% детей на кетогенной диете с высоким содержанием жиров и критически низким уровнем углеводов/белков и до 25% на низкоуглеводном рационе с высоким содержанием жиров достигали полного отсутствия приступов. Авторы отмечают, что у взрослых убедительных доказательств эффективности НУД не получено. Тем не менее, для детей с фармакорезистентной эпилепсией, не подходящих для хирургического лечения, кетогенные диеты остаются клинически значимым вариантом терапии.

Показания к применению низкоуглеводных диет. На основании анализа данных доказательной медицины применение низкоуглеводных диет может быть обосновано в ряде клинических ситуаций, включая:

- Лекарственно-резистентная эпилепсия;
- Ожирение и избыточная масса тела;
- Сахарный диабет 2 типа.

Противопоказания к применению низкоуглеводных диет. Применение низкоуглеводных диет, особенно в строгих вариантах, противопоказано при состояниях, при которых метаболические сдвиги могут привести к тяжёлым осложнениям.

Абсолютные противопоказания.

- *Нарушения окисления жирных кислот* (дефекты карнитинового цикла, дефицит дегидрогеназ) – врождённые нарушения метаболизма, при которых накопление непереработанных жирных кислот приводит к гипогликемии и метаболическому ацидозу [3];
- *Сахарный диабет 1 типа* (аутоиммунное заболевание с абсолютным дефицитом инсулина) – при отсутствии инсулина кетогенез может неконтролируемо усиливаться, приводя к диабетическому кетоацидозу [3];
- *Панкреатит в острой фазе* (воспаление поджелудочной железы) – высокое содержание жиров может усугубить воспаление;
- *Печёночная недостаточность* (тяжёлое нарушение функции печени) – невозможна адекватная переработка жирных кислот и синтез кетоновых тел [3];
- *Беременность и период лактации* – возрастает потребность в глюкозе для плода и новорождённого, строгое ограничение углеводов может приводить к гипогликемии и кетонурии [3].

Относительные противопоказания:

- *Расстройства пищевого поведения в анамнезе* – жёсткие ограничения в диете могут спровоцировать рецидив [3].

Нежелательные реакции

Кетоацидоз. Это опасное для жизни состояние, характеризующееся накоплением кетоновых тел в крови до критически высоких уровней, что приводит к закислению внутренней среды организма. При СД приём ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) – препараты этой группы снижают почечный порог для глюкозы и могут

маскировать гипергликемию, приводя к развитию эугликемического кетоацидоза на фоне НУД. Совместное применение строгой кетогенной диеты и ингибиторов SGLT2 требует особой осторожности или противопоказано [3].

Кето-грипп. Развивается в первые 2-4 дня от начала диеты и длится до 1 недели. Клинически он проявляется головокружением, повышенной утомляемостью, снижением переносимости физических нагрузок, нарушениями сна и запорами. Данные симптомы связаны с адаптационным натрийурезом и потерей электролитов на фоне снижения уровня инсулина.

Желудочно-кишечные нарушения. Тошнота, абдоминальная боль, запор – чаще регистрируются в первые 2-4 недели соблюдения диеты. Для их профилактики рекомендуется постепенное введение ограничений углеводов и обязательное включение в рацион некрахмалистых овощей как источника пищевых волокон.

На основании вышеизложенного, можно сделать следующие заключения:

- Низкоуглеводные диеты представляют собой терапевтически обоснованный подход к коррекции метаболических нарушений, однако их эффективность и безопасность напрямую зависят от степени ограничения углеводов, индивидуального метаболического статуса пациента и соблюдения принципов персонализированного назначения.
- Адаптация к НУД сопровождается закономерными биохимическими изменениями: снижением уровня инсулина, активацией липолиза и кетогенеза, перестройкой энергетического метаболизма.
- Применение НУД целесообразно при резистентных формах эпилепсии, ожирении, сахарном диабете 2 типа, однако наличие противопоказаний требует тщательного предварительного обследования пациента.
- Реакция на НУД вариабельна, что обосновывает персонализированный подход и обязательный мониторинг липидного профиля, гликемических показателей, концентрации β-гидроксибутирата.
- Ключевыми задачами будущих исследований остаются оценка долгосрочной эффективности и безопасности низкоуглеводных диет, поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать индивидуальный ответ, а также разработка персонализированных протоколов ведения пациентов, объединяющих нутрициологические и фармакологические методы коррекции метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zinn C. Definition of a Low-carb diet in scientific literature: a review of clinical studies / C. Zinn, G. Schofield, J. Volek // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2024. – Vol. 64, № 27. – P. 10345 – 10358.

2. Phinney, S. D. Ketogenic diets and physical performance / S. D. Phinney // Nutrition & Metabolism. – 2004. – Vol. 1, No. 1. – P. 1-7.

3. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific

statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force / C. F. Kirkpatrick, J. P. Bolick, P. M. Kris-Etherton [et al.] // Journal of Clinical Lipidology. – 2019. – Vol. 13, № 5. – P. 689–711.e1.

4. Newman, J. C. β-Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite / J. C. Newman, E. Verdin // Annual Review of Nutrition. – 2017. – Vol. 37. – P. 51–76.

5. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis / S. B. Seidelmann, B. Claggett, S. Cheng [et al.] // The Lancet Public Health. – 2018. – Vol. 3, № 9. – P. e419–e428.

6. The Effect of Carbohydrate Restriction on Lipids, Lipoproteins, and Nuclear Magnetic Resonance-Based Metabolites: CALIBER, a Randomised Parallel Trial / D. McCullough, T. Harrison, K. J. Enright [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 13. – P. 3002.

7. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet/ J. S. Volek, S. D. Phinney, C. E. Forsythe [et al.] // The Journal of Nutrition. – 2009. – Vol. 44. – P. 297–309.

8. Silverii, G. A. Low-carbohydrate diets for adults who are overweight or obese: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. A. Silverii, F. Santagiuliana, I. Dicembrini // Obesity Reviews. – 2022. – Vol. 23, № S2. – P. e13456.

9. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity / G. D. Foster, H. R. Wyatt, J. O. Hill [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 348, № 21. – P. 2082–2090.

10. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data / J. Z. Goldenberg, A. Day, G. D. Brinkworth [et al.] // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – P. m4743.

11. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial / E. G. Neal, H. Chaffe, R. H. Schwartz [et al.] // The Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 7, № 6. – P. 500–506.

12. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy/ K. J. Martin-McGill, R. Bresnahan, R. G. Levy, P. N. Cooper [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Vol. 2020, № 6. – P. CD001903.

13. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study / S. J. Hallberg, A. L. McKenzie, P. T. Williams [et al.] // Diabetes Therapy. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 583–612.

14. A randomized study comparing a very low-carbohydrate diet and a low-fat diet with calorie restriction per body weight and cardiovascular risk factors in healthy women / B. J. Brehm, R. J. Seeley, S. R. Daniels [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Vol. 88, № 4. – P. 1617–1623.

АЛКОГОЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ – МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР)

Лелевич В.В, Лихван Д.С.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Употребление алкоголя населением считается одной из ведущих проблем человечества. В связи с тем, что алкоголь является наиболее распространенным токсическим веществом, употребление его в больших количествах приводит к негативным последствиям, что связано с системным влиянием алкоголя и его метаболитов на организм человека [1,2].

Согласно последним данным, мужчины в Европе потребляли почти в 4 раза больше алкоголя (14,9 литра в год), чем женщины (4,0 литра). В 2019 году в Европе и Центральной Азии в среднем два из каждых трех человек пили спиртные напитки. По оценкам экспертов, каждый 10-й взрослый в регионе страдает расстройством, связанным с употреблением алкоголя, а каждый 20-й – живет с алкогольной зависимостью (5,9 %).

По оценкам ВОЗ в России сопоставимый показатель – объём потребления алкоголя на душу населения старше 15 лет – в 2022 году составил 10,5 л. В 2013 году он достигал 13,1 л. Таким образом снижение составило 2,6 л, или около 20%. По данным ВОЗ, в 2013 году РФ занимала шестое место в мире по объёму потребления алкоголя, в 2022-м – 29-е.

В последнем отчете Всемирной организации здравоохранения Беларусь оказалась на 27-м месте по потреблению алкоголя на душу населения [3].

Как было указано выше, алкоголь и его метаболиты наносят вред всем системам и тканям человеческого организма, однако выделяют ряд органов, которые наиболее подвержены токсическому влиянию алкоголя. К ним относят: печень, сердечно-сосудистую систему, ЦНС, ЖКТ, мышцы [4]. Выраженность симптомов зависит от степени алкоголизации. При наблюдении за пациентами, употребляющими алкоголь, были определены сроки алкоголизации, по истечении которых развиваются определенные симптомы (употребление алкоголя в течении 5-10 лет считается длительным и приводит к развитию ряда заболеваний). Регулярное употребление алкоголя интенсивностью 60–80 г/сут увеличивает риск развития необратимого поражения ЦНС и органов мишеней [5]. Всемирной организацией здравоохранения были определены так называемые «безопасные» дозы алкоголя (210 г/нед у мужчин и 135 г/нед у женщин.

Поражение скелетных мышц отмечается у 40–60% лиц, злоупотребляющих алкоголем [6].

Одним из подвидов алкогольной миопатии является алкогольная кардиомиопатия. Алкогольная кардиомиопатия – широко распространенное заболевание, которое развивается у людей, злоупотребляющих алкоголем. По данным исследований на долю алкогольной кардиомиопатии приходится от 25% до 40% от всех случаев поражения миокарда. Каждый пятый случай внезапной сердечной смерти также обусловлен алкогольным поражением

сердечной мышцы (в народе такое явление называют «после запоя сердце не выдержало») [7].

Риск развития алкогольной кардиомиопатии прямо пропорционален количеству употребляемого алкоголя и длительности его употребления. Основным в патогенезе алкогольной кардиомиопатии является прямое токсическое воздействие этанола на миокард в сочетании с характерными для алкоголизма изменениями нервной регуляции и микроциркуляции. Возникающие при этом нарушения метаболизма ведут к очаговой или диффузной дистрофии миокарда, которая может проявляться соответствующими изменениями электрокардиограммы, различными нарушениями ритма сердца, симптомами сердечной недостаточности. Следует подчеркнуть, что алкогольное поражение сердца имеет достаточно четкую стадийность развития клинических проявлений болезни. Патологоанатомическое исследование алкогольного сердца выявляет увеличение его размеров с неравномерной гипертрофией стенок желудочков, утолщение отдельных участков эндокарда по типу фиброапастоза, интерстициальный и периваскулярный фиброз, необильную клеточную инфильтрацию, характерную для хронического воспаления, дистрофические и атрофические изменения мышечных волокон с вакуолизацией, исчезновением поперечной исчерченное и пикнозом ядер. При гистохимических исследованиях отмечается скопление нейтральных липидов в мышечных волокнах; содержание дегидрогеназ и оксидаз уменьшено. Электронная микроскопия выявляет дегенеративные изменения митохондрий мышечных волокон [8].

Алкогольная кардиомиопатия наиболее часто развивается у мужчин в возрасте 30-55 лет, злоупотребляющих крепкими спиртными напитками (виски, коньяком, водкой), пивом или вином более 10 лет. Женщины болеют алкогольной кардиомиопатией значительно реже, причем срок злоупотребления алкоголем, необходимый для проявления его кардиотоксического эффекта и развития заболевания, обычно меньший по сравнению с мужчинами. Общая кумулятивная доза алкоголя (lifetime dose of alcohol), вызывающая развитие алкогольной кардиомиопатии у женщин, значительно меньшая и составляет 60% этой дозы у мужчин. Это объясняется значительно большей чувствительностью женщин к кардиотоксическим эффектам алкоголя. ВОЗ оценивает ситуацию как опасную при употреблении алкоголя в количестве более 8 л на 1 человека в год. Алкогольная кардиомиопатия чаще встречается среди низших социально-экономических слоев населения, особенно среди бездомных, плохо питающихся лиц, злоупотребляющих алкоголем, нередко эти люди хорошо обеспечены [9].

Субъективные проявления алкогольной кардиомиопатии неспецифичны и проявляются в виде быстрой утомляемости, общей слабости, повышенной потливости, одышки и ощущения выраженного сердцебиения при физической нагрузке, болей в области сердца постоянного характера. Вначале обычно указанные жалобы пациенты предъявляют на следующий день после употребления больших количеств алкоголя (алкогольного эксцесса). Затем при воздержании от приема алкоголя вышеназванные субъективные проявления алкогольной кардиомиопатии значительно уменьшаются, но при длительном злоупотреблении алкоголем не исчезают полностью. В дальнейшем по мере

прогрессирования заболевания сердцебиение и одышка становятся постоянными, у многих пациентов появляются приступы удушья по ночам, отеки на ногах. Указанные симптомы свидетельствуют о развитии выраженной сердечной недостаточности. При осмотре обнаруживаются характерные внешние признаки, указывающие на длительное злоупотребление алкоголем: одутловатость, синюшность, «помятость» лица; выраженное расширение капилляров, особенно в области носа, что придает ему багрово-цианотичную окраску, тремор рук, потливость, контрактура Дюпюитрена, гинекомастия [10].

Пациенты жалуются на быструю утомляемость, повышенную потливость, одышку, тахикардию при физической нагрузке, а также на боли в области сердца различной степени интенсивности и локализации, как правило, постоянного характера. Обычно эти симптомы появляются на следующий день после употребления большого количества алкоголя. После отказа от алкоголя указанные субъективные признаки алкогольной кардиомиопатии значительно уменьшаются, однако при длительном злоупотреблении они не исчезают полностью. Со временем, с прогрессированием заболевания, сердцебиение и одышка становятся постоянными [9].

При осмотре обнаруживаются характерные внешние признаки, которые указывают на длительное злоупотребление алкоголем: одутловатость, синюшность лица; багрово-цианотичная окраска в области носа (за счет выраженного расширения капилляров); потливость, тремор рук; контрактура Дюпюитрена; гинекомастия; избыточная масса тела (обусловлена высокой калорийностью алкоголя) либо, напротив, значительный дефицит массы тела; инъекция сосудов склер и субиктеричность склер; похолодание конечностей. Характерны многословие и суетливость пациента, большое количество предъявляемых жалоб [10].

При аускультации, как правило, выслушиваются приглушенные или глухие тоны сердца, тахикардия, часто нарушения сердечного ритма. При значительном увеличении полостей сердца выслушивается систолический шум в области верхушки сердца (проявление митральной регургитации) или в области мечевидного отростка (вследствие относительной трикуспидальной недостаточности). При кардиомегалии и выраженной сердечной недостаточности аускультативно можно выслушать протодиастолический шум с патологическим III тоном или пресистолический шум с появлением IV тона – ритм галопа. Обычно наблюдается умеренная степень артериальной гипертензии с преимущественным увеличением диастолического АД и увеличением пульсового давления [9].

Выделяют три клинические формы алкогольной кардиомиопатии. Это подразделение условно, потому что проявления каждой формы чаще всего встречаются у одного и того же пациента [10].

«Классическая» форма. Основным клиническим проявлением «классической» формы алкогольной кардиомиопатии является сердечная недостаточность. Начальную степень СН следует предполагать уже в тех случаях, когда после 7-10 – дневного воздержания от приема алкоголя у пациента сохраняется тахикардия с частотой свыше 90-100. Характерной особенностью сердечной недостаточности при алкогольной кардиомиопатии

является положительная динамика клинических, эхокардиографических проявлений при прекращении злоупотребления алкоголем. Чем длительнее период абстиненции, тем более выраженное улучшение отмечается у этих пациентов. Даже при резко выраженной СН (IV ФК по NYHA, фракция выброса левого желудочка менее 30%) прекращение приема алкоголя приводит к значительному улучшению сократительной функции миокарда и положительному клиническому эффекту, но для этого требуется продолжительный срок абстиненции (около 6 месяцев). Напротив, возобновление приема алкоголя быстро усугубляет проявления сердечной недостаточности.

«Псевдоишемическая» форма. Для этой формы алкогольной кардиомиопатии характерны боли в области сердца и изменения электрокардиограммы, подобные ИБС [9, 10].

В основе развития алкоголизма лежит систематическая интоксикация организма не столько самим алкоголем, сколько его основным метаболитом – ацетальдегидом. И тот и другой оказывают разрушительное действие на организм в целом, однако самые заметные изменения заметны в нервной системе, где происходят необратимые дегенеративные изменения. Этанол, попадая в организм распространяется с током крови по всем органам и тканям, но самая высокая его концентрация находится в крови и нервной ткани [11].

Любое вещество (в том числе и алкоголь), поступившее в организм, сначала обезвреживается в печени, и только потом выводится из организма. Этиловый спирт имеет довольно простое химическое строение, поэтому в его метаболизме участвует 2 основных фермента, один из которых локализуется в цитоплазме гепатоцитов – это алкогольдегидрогеназа (АДГ), а другой – в митохондриях – ацетальдегиддегидрогеназа (АЛДГ). АДГ катализирует реакцию окисления этанола с образованием токсического вещества ацетальдегида, который обладает способностью увеличивать высвобождение катехоламинов [12]. Катехоламины вызывают кислородное голодание сердца и тканей организма, а также тахикардию.

Влияние этанола на миокард разнообразно и многопланово. Благодаря небольшому размеру молекулы и высокой проникающей способности этанол вызывает повреждение на уровне не только биологических мембран, но и клеточных органелл, не исключая ядра. Отмечено по крайней мере 14 точек приложения пагубного действия алкоголя на кардиомиоцит. В частности, этанол влияет на состав и проницаемость плазматической мембраны, функционирование многочисленных клеточных каналов, активность коннексиновых и десмосомальных контактов, стимулирует апоптоз, влияет на чувствительность саркомеров к ионам миоцитов, нарушает синтез рибосомального белка. Сочетание указанных нарушений ведет к потенцирующему эффекту [9, 12].

Особое значение в патогенезе алкогольной кардиомиопатии придается способности этанола вызывать структурные и функциональные изменения митохондрий, с этим напрямую связано нарушение окислительных процессов и энергообеспечения миокарда в целом. У хронических потребителей алкоголя

описано набухание митохондрий с деформацией крист, что сопряжено со снижением активности комплексов I, II и IV дыхательной цепи и с дисфункцией переходной поры митохондриальной проницаемости. Основной причиной гибели кардиомиоцитов при алкогольной кардиомиопатии является апоптоз, что подтверждено как в экспериментальных, так и клинических исследованиях. Известно, что этанол индуцирует апоптоз посредством пермеабилизации мембран митохондрий и высвобождения проапоптотических факторов (в первую очередь цитохрома С) из межмембранного пространства митохондрий в цитозоль. Существует и иной, независимый от повреждения митохондрий механизм миокардиального апоптоза, реализуемый через активацию Fas-рецепторов на поверхности клеток. Хотя доля подвергшихся апоптозу кардиомиоцитов при алкогольной кардиомиопатии относительно невелика, перманентное снижение их пролиферации в итоге влечет клинически значимую потерю клеток со снижением сократительной способности миокарда [13].

Среди других процессов, регулирующих выживание и гибель клеток в стрессовых условиях, особая роль принадлежит аутофагии. Изначально будучи физиологическим, механизм утилизации органелл-аутофагия – при алкогольной кардиомиопатии становится избыточным, а в сочетании с окислительным стрессом, нейрогормональной активацией, измененным составом жирных кислот вносит вклад в повреждения сердца при алкоголизме. Триггером аутофагии при алкогольной кардиомиопатии выступает нарушение белкового метаболизма с изменением структуры саркомеров и потерей сократительного белка – актина и миозина, а в качестве потенциальных участников этого процесса рассматриваются ацетальдегид, окислительный стресс и транскрипционный фактор NF-κB [8].

Хроническое злоупотребление этанолом нарушает синтез как структурных (гликопротеины), так и неструктурных (протеогликаны) белков, пагубно влияет на саркомерный комплекс, уменьшая содержание коннектина – белка, ответственного за повторное расслабление саркомеров и растяжимость левого желудочка (ЛЖ), а также снижает чувствительность миофиламенов к ионам кальция. Эти изменения лежат в основе диастолической дисфункции, которая первоначально носит субклинический характер, а затем заявляет о себе клинически. Наряду с этим этанол вызывает прогрессирующее угнетение сократительной способности миокарда, воздействуя на сократительные белки саркомеров: миозин, актин и тропонин. Индуцированное алкоголем повреждение кардиомиоцитов запускает компенсаторные механизмы, направленные на восстановление поврежденных тканей. На ранних стадиях алкогольной кардиомиопатии снижение сократительной способности миокарда компенсируется гипертрофией кардиомиоцитов. Наряду с гипертрофией желудочков наблюдается и компенсаторное расширение их полостей. Сердечный выброс прогрессивно снижается, коррелируя с накопленной в течение жизни суммарной дозы потребленного алкоголя [10].

Механизмы восстановления, которые бы могли минимизировать ремоделирование «алкогольного» сердца, особенно ограничены при

длительном употреблении этанола. Подобным неэффективным механизмом выступает прогрессирующий фиброз, как паренхиматозный эндомиокардиальный, так и интерстициальный. На поздних стадиях алкогольной кардиомиопатии фиброзной тканью может быть замещено до 30% кардиомиоцитов желудочков, что существенно снижает их эластичность и сократительную способность. Таким образом, формируется порочный круг, при котором адаптивные реакции становятся фактором патологических изменений, а те, в свою очередь, поддерживают и усиливают адаптивные реакции, усугубляя течение патологических процессов. Прогрессирующему некрозу кардиомиоцитов и фиброзированию сердца противостоят антиоксидантные, противовоспалительные, антиапоптотические и антифиброгенные механизмы, в конечном итоге прогноз у конкретного пациента будет определяться соотношением между степенью повреждения миокарда и его способностью к репарации [9].

Одним из наиболее важных мишеней этанола на уровне клеточной мембраны – состав и активность мембранных рецепторов. Этанол вызывает модификацию Ca2+ каналов L-типа мембраны сарколеммы и оказывает значительное влияние на рецептор Ca2+ рианодина L-типа кальция, меняет структуру цитоскелета в саркоплазматическом ретикулуме, приводя к нарушениям трансмембранного транспорта ионов кальция и чувствительности саркомеров к ним и разобщая в итоге связь возбуждения с сокращением кардиомиоцитов [14].

Кроме того, наблюдаются конформационные изменение контрактильных молекул, что ведет к нарушению сократимости миокарда. Важным патогенетическим фактором является усиленный процесс эстерификации жирных кислот и их избыточное накопление в тканях, что нарушает нормальное функционирование клеток, в частности их дыхательной системы. Опосредованное токсическое действие алкоголя связано с воздействием на метаболизм (нарушение процессов образования АТФ), оксидативным стрессом, вследствие чего в клетках происходит образование огромного количества ПОЛ, а также выраженной постоянной гиперкатехоламинемией, которая действует повреждающе (в т.ч. по причине аутоокисления катехоламинов с образованием дополнительных объемов перекисей). Наиболее токсичным метаболитом алкоголя является ацетальдегид. Именно он влияет на синтез сократительных белков, активность АТФ-азы миофибрилл, метаболизм липидов, дыхание митохондрий, транспорт и связывание кальция. Предполагается, что повреждающий эффект алкоголя, в частности его аритмогенный эффект, частично обусловлен также его способностью вызывать потерю калия и магния кардиомиоцитами [15].

Возможные механизмы токсического действия алкоголя на кардиомиоциты. Краеугольным камнем диалектики алкоголизма является бифазное, кардиопротективно/кардиотоксическое действие алкоголя. Эффекты алкоголя представляются дозозависимыми: рост вероятности развития ИБС отмечают как при полном воздержании от алкоголя, так и при злоупотреблении им. Рассмотрение кардиопротективного действия алкоголя, нивелирующегося при

развитии алкогольной кардиомиопатии, выходит за рамки данной работы. Очертим круг возможных механихмов кардиомиопатогенного действия этанола. Наиболее важными из них представляются следующие: 1. Влияние на метаболизм и энергообеспечение клетки; 2. Прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка; 3. Срыв сопряжения между возбуждением и сокращением; 4. Свободнорадикальное повреждение; 5. Нарушение липидного обмена; 6. Дисбаланс катехоламинов и других гормонов; 7. Ионный дисбаланс; 8. Воздействие на цитоскелет; 9. Активация провирусов; 10. Изменение процессов возбуждения и проведения в сердечной мышце; 11. Токсическое действие спиртных напитков, обусловленное примесями металлов (например, кобальта) [10, 13].

1. Влияние алкоголя на метаболизм и энергообеспечение кардиомиоцитов. Драматическая картина жировой дистрофии миокарда имеет корни, глубоко уходящие в метаболизм. При высоких дозах алкоголя отношение НАДН+Н+/НАД+ увеличивается. В это время ацетальдегид, концентрация которого неуклонно растет, ингибирует НАДН-дегидрогеназу митохондриальной цепи переноса электронов (ЦПЭ). В результате снижается окисление интермедиатов цикла Кребса. Результатом чего является ингибирование трех биохимических путей в печени (ЦПЭ, цикл Кребса, глюконеогенез) и двух – в сердце (ЦПЭ, цикл Кребса). Следствия из этого следующие: 1. Часть «алкогольного» ацетил-SKoA не окисляется в цикле Кребса, а используется для синтеза липидов (в печени). В миокарде же сходным образом ингибируется окисление липидов, что и приводит к жировой дистрофии; 2. Восстановленные интермедиаты начинают окислятся не на первом комплексе ЦПЭ в митохондриях (НАДН-дегидрогеназа ингибирована), а на втором, над-независимом, коим является сукцинатдегидрогеназа. Окисление глюкозы и гликогенолиз также ингибируются, морфологическим эквивалентом чего являются значительные скопления гликогена внутри вакуолей кардиомиоцитов [12].

2. Прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка в кардиомиоцитах. В настоящее время в этой ипостаси ведущая роль отдается не самому этанолу, а его чрезвычайно реакционному метаболиту – ацетальдегиду. Основной механизм повреждающего действия ацетальдегида заключается в связывании его с каталитическими центрами ферментов и нарушении метаболизма клетки. Показано, что этанол ингибирует синтез белка в кардиомиоцитах только в летальных концентрациях, в то время как даже низкие концентрации ацетальдегида (сопоставимые с таковыми у пациентов с АКМП (алкогольная кардиомиопатия)) значимо угнетают его. Кроме того, ацетальдегид опосредованно оказывает положительный хроноионтропный эффект на кардиомиоциты. Он, по всей видимости, достигается за счет повышения высвобождения норадреналина из симпатических нервных волокон. Как уже отмечалось, при АКМП в надпочечниках накапливаются избыточные количества катехоламинов. Таким образом, характерная для АКМП дисфункция миокарда развивается при двойном дисбалансе катехоламинов: нейромедиаторов в синаптической щели

(норадреналин) и гормонов в крови, омывающей миокард (адреналин). Интересно, что назначение в эксперименте пропранолола с целью нивелирования излишнего влияния катехоламинов, как и предполагалось, сводит на нет положительные инотропный и хронотропный эффекты ацетальдегида, но не влияет на снижение синтеза белка! Значит, ингибирование синтеза белка ацетальдегидом опосредуется другим, отличным от катехоламинового, механизмом [16].

3. Нарушение сопряжения между возбуждением и сокращением. В 1990 году Guarnieri et al. в серии блестящих экспериментов на изолированной сосочковой мышце, перфузируемой раствором этанола, доказали, что алкоголь вмешивается в мышечное сокращение и нарушает его. Критическим этапом здесь представляется взаимодействие между Ca^{2+} и миофибриллами. Кроме того, алкоголь в высоких концентрациях проявляет себя как антагонист Ca^{2+} и Na^{+} каналов. После прекращения подачи этанола к кардиомиоцитам данные эффекты исчезали. Авторы предположили, что увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцитов может улучшить сократительную функцию кардиомиоцитов.

Показано, что этанол ингибирует синтез белка в кардиомиоцитах только в летальных концентрациях, в то время как даже низкие концентрации ацетальдегида (сопоставимые с таковыми у пациентов с АКМП) значимо угнетают его (18). Кроме того, ацетальдегид опосредованно оказывает положительный хроноионтропный эффект на кардиомиоциты. Он, по всей видимости, достигается за счет повышения высвобождения норадреналина из симпатических нервных волокон [15].

Как уже отмечалось, при АКМП в надпочечниках накапливаются избыточные количества катехоламинов. Таким образом, характерная для АКМП дисфункция миокарда развивается при двойном дисбалансе катехоламинов: нейромедиаторов в синаптической щели (норадреналин) и гормонов в крови, омывающей миокард (адреналин).

Интересно, что назначение в эксперименте пропранолола с целью нивелирования излишнего влияния катехоламинов, как и предполагалось, сводит на нет положительные инотропный и хронотропный эффекты ацетальдегида, но не влияет на снижение синтеза белка. Значит, ингибирование синтеза белка ацетальдегидом опосредуется другим, отличным от катехоламинового, механизмом [15].

На сегодняшний день активно разрабатываются различные эффективные методы борьбы с токсическим воздействием алкоголя на организм человека. Важнейшим фундаментальным направлением лечения АКМП является полное воздержание от употребления спиртных напитков, позволяющее рассчитывать на улучшение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы. Поскольку процент достижения полной абстиненции у пациентов АКМП остается низким, обсуждается стратегия контролируемого употребления алкоголя, предполагающая ограничение уровня потребляемого этанола до менее 60 г / сут [9, 10, 13, 16].

Специфические лекарственные средства для лечения пациентов алкогольным поражением сердца на сегодняшний день не разработаны. Однако существуют некоторые рекомендации, направленные на улучшение качества жизни пациентов. Рекомендуется медикаментозная терапия в соответствии с существующими подходами по лечению хронической сердечной недостаточности со сниженной функцией [7]. Подходы к лечению сердечной недостаточности, представляющей ведущее проявление АКМП, не отличаются от тех, что используют при ведении пациентов с иными вариантами дилатационной АКМП, и включают комбинацию β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин- превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина, антагонистов альдостерона, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и диуретиков. В некоторых исследованиях доказана польза применения карведилола и триметазидина с другими традиционно используемыми при сердечной недостаточности препаратами. Инновационные подходы к лечению АКМП рассматривают стимуляцию пролиферации и регенерации поврежденных структур сердечной мышцы с помощью аналогов естественных факторов роста: кардиомиокинов – важнейших регуляторов сердечно-сосудистого гомеостаза и системного метаболизма, телоцитов, а также мезенхимальных стволовых клеток. Потенциальные клинические перспективы гарантируют меры, направленные на торможение активности сигнальных путей, имеющих отношение к гипертрофии и некрозу кардиомиоцитов (миостатины, каспаза, сиртуины), фиброзированию миокарда (малые интерферирующие РНК, трансформирующий фактор роста, релаксин, ингибиторы Rho-киназы), окислительному стрессу (кардиомиокины, пара «грелин-лептин»). Но пока эти новые стратегии еще не продемонстрировали свою реальную эффективность в клинических исследованиях, не одобрены для клинической практики и требуют дальнейшего изучения [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Наркология : национальное руководство / Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

2. Москаленко, В. Д. Медицинские последствия алкоголизма и наркоманий / В. Д. Москаленко // Наркология. – 2007. – № 7. – С. 52–57.

3. Разводовский, Ю. Е. Медико-социальные последствия алкоголизма / Ю. Е. Разводовский // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2005. – № 1. – С. 15–20.

4. Николаев, А. Ю. Регулярное употребление алкоголя: высокий риск хронической алкогольной интоксикации, проблематичность протективных эффектов / А. Ю. Николаев, А. В. Малкоч // Лечащий врач. – 2020. – № 5. – С. 40–44.

5. Сиволап, Ю. П. Алкогольные расстройства: мишени и средства терапии / Ю. П. Сиволап // Наркология. – 2014. – № 3. – С. 34–38.

6. Поражение скелетных мышц у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией / О. Е. Зиновьева, Н. С. Щеглова, Ю. В. Казанцева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 3. – С. 53–58.

7. Зыбалова, Т. С. Диагностика алкогольной кардиомиопатии / Т. С. Зыбалова, М. А. Савченко, А. М. Борис // Кардиомиопатии: современные методы диагностики и лечения : материалы респ. науч.-практ. конф. (Минск, 24 марта 2016 г.) / под ред. А. Г. Мрочека, Е. Л. Трисветовой. – Минск, 2016. – С. 44–51.

8. Кактурский, Л. В. Клиническая морфология алкогольной кардиомиопатии / Л. В. Кактурский // Архив патологии. – 2009. – № 5. – С. 21–22.

9. Юсупова, А. О. Алкогольная кардиомиопатия: основные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лекарственной терапии / А. О. Юсупова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10. – С. 649 – 656.

10. Цыпленкова, В. Г. Алкогольная кардиомиопатия. Внезапная сердечная смерть : автореф. дис…. д-ра мед. наук : 14.00.15 / Цыпленкова Валерия Герасимовна ; 2-ой Московский мед. ин-т им. Н. И. Пирогова. – М., 1988. – 35 с.

11. Квартыч, Е. И. Метаболизм этанола в печени и предрасположенность к алкоголю / Е. И. Квартыч, И. Н. Тихонова, Е. В. Помазанова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 136–137.

12. Лелевич, С. В. Алкоголь и углеводный обмен / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 140 с.

13. Моисеев, В. С. Алкоголь и болезни сердца / В. С. Моисеев, А. А. Шелепин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 168 с.

14. Осколок, Л. Н. Патофизиологические аспекты хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании / Л. Н. Осколок, А. А. Терентьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-2. – С. 340–344.

15. Шилов, А. М. Проблема алкогольной кардиомиопатии / А. М. Шилов // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. – 2013. – № 1. – С. 20–26.

16. Клеменов, А.В. Алкогольная кардиомиопатия: аспекты патогенеза и клиники / А. В. Клеменов // Клиницист. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 58–63.

VDR-ЗАВИСИМЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ВНЕСКЕЛЕТНЫХ ЭФФЕКТОВ ВИТАМИНА D В ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ (ОБЗОР)

Дорошкова Н.А.[1], Ярец Ю.И.[2], Мышковец Н.С.[1]

[1]Гомельский государственный медицинский университет
[2]Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Актуальность. Дефицит или недостаточность витамина D зарегистрированы у половины населения мира и являются актуальной проблемой современной медицины. Согласно мнению экспертов ВОЗ,

в настоящее время от 50 до 80% жителей Земли имеют в той или иной степени выраженный дефицит витамина D, что позволяет рассматривать гиповитаминоз D как своего рода «метаболическую пандемию» [13, 16]. В исследовании 2023 – 2024 года выявлен дефицит витамина D в 28,7 % случаев и выраженный дефицит в 6,1 % случаев, недостаточность – в 36,2 % случаев у жителей Гомельской области [3].

Проблема тиреоидной патологии имеет особое значение для Беларуси, особенно для Гомельской области. Это обусловлено радиационным воздействием на щитовидную железу в результате катастрофы на ЧАЭС на фоне дефицита стабильного йода. В результате заболеваемость патологией щитовидной железы у жителей Беларуси после катастрофы значительно увеличилась [10]. Согласно статистике, на начало 2025 года в Республике Беларусь выявлено 929 тысяч эндокринных патологий (примерно 10% населения). Общая заболеваемость детей, проживающих на территориях пострадавших от Чернобыльской катастрофы, в 2024 году, в сравнении с 2023 годом, увеличилась на 15,8% и составила 22 8379,7 случаев на 100 тысяч детского населения. Общая заболеваемость взрослого населения района, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС, в 2024 году, по сравнению с 2023 годом, уменьшилась на 7,3% и составила 132 711,8 случаев на 100 тысяч взрослого населения, при этом показатель общей инвалидности на 1,9% выше аналогичного показателя в 2023 году, особенно первичная инвалидность, по сравнению с 2023 годом, увеличилась на 7,6% [2].

В настоящее время интенсивно изучаются недостаточно охарактеризованные эффекты витамина D, среди которых центральное место принадлежит процессам модуляции клеточного роста, иммунитета и воспаления, экспрессии многих генов, кодирующих белки, задействованные в пролиферации, дифференцировке и апоптозе [1]. Принято считать, что гиповитаминоз D, сопровождаемый ослаблением модулирующих рецепторных эффектов кальцитриола, может выступать в роли пускового фактора при развитии целого ряда заболеваний с аутоиммунным механизмом, в том числе аутоиммунного тиреоидита [7].

Цель. Провести анализ литературных данных и оценить связь между заболеваниями щитовидной железы и дефицитом витамина D. Установить и обобщить механизмы молекулярного действия данного витамина на ткань щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. Осуществлен систематический поиск в базах PubMed, eLIBRARY.RU и Google Академия. Критериям включения служили проспективные оригинальные исследования, эпидемиологические данные и обзоры по изучаемой проблеме. Включенные статьи были посвящены роли рецептора витамина D в реализации системных регуляторных эффектов, молекулярным механизмам его влияния на ткань щитовидной железы и коррелирующим с ними клиническим исходам.

Результаты и их обсуждение. Витамин D известен своими благоприятными эффектами на различные системы, обусловленными его плейотропными свойствами и повсеместной экспрессией рецепторов [12].

Витамин может поступать в организм перорально с продуктами растительного (D_2, или эргокальциферол) или животного (D_3 или кальциферол) происхождения. При соответствующих оптимальных условиях образуется эндогенно в коже из 7-дегидрохолестерола в два последовательных этапа. На первом этапе под действием УФ-излучения (280 – 320 нм) образуется превитамин, изомеризующийся в кальциферол в результате термочувствительного, но некаталитического процесса (теплового воздействия). Все виды, продуцирующие холестерин, способны синтезировать витамин D, под воздействием солнечного света нужной интенсивности.

Метаболизм витамина включает реакции последовательного гидроксилирования, катализирующиеся цитохром P_{450}-зависимыми оксидазами смешанного действия, которые находятся в митохондриях (CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1) или в эндоплазматическом ретикулуме (CYP2R1).

После первого гидроксилирования в положении C_{25} образуется форма, отличающаяся наибольшим сродством к главному переносчику витамина и его метаболитов в крови – витамин D-связывающему белку (DBP). Имея длительный период полувыведения, кальцидиол (25(OH)D) считается основным маркером уровня витамина в организме. Реакция 25-гидроксилирования и образования 25(OH)D преимущественно происходит в печени под действием фермента CYP2R1. Кроме того, на уровень кальдиола влияет активность фермента CYP27A1, обладающего 25-гидроксилирующей активностью и находящегося в различных тканях организма.

Второе гидроксилирование катализируется ферментом CYP27B1 (или 1α-гидроксилазой) в положении $C_1\alpha$ с получением активной формы – 1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол ($1,25(OH)_2D$), которая способна взаимодействовать с внутриклеточным рецептором витамина D (VDR). Основное депо циркулирующего $1,25(OH)_2D$ локализуется в почках, где процесс выделения в кровь регулируется строгими механизмами [6].

Количественный уровень в организме $1,25(OH)_2D$ координируется изнутри по средствам влияния (стимуляции или ингибирования) на транскрипцию генов, которые кодируют ферменты CYP27B1 и CYP24A1. На процесс регуляции влияют ионы кальция и фосфора, паратиреоидный гормон (ПТГ), фактор роста фибробластов 23 и сам $1,25(OH)_2D$ [6]. Известно, что $1,25(OH)_2D$ взаимодействует с VDR в ткани тонкого кишечника, повышая кишечную абсорбцию кальция, и рецепторами остеобластов, влияя на кальций-фосфорный обмен. При нормальной или избыточной концентрации кальция и фосфора в крови активность фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1) возрастает, образуется альтернативный метаболит – $24,25(OH)_2D$, обеспечивающий накопление кальция и фосфора в костной ткани [6, 14]. Субстратами для реакции 24-гидроксилирования ферментом CYP24A1 могут быть и 25(OH)D, и $1,25(OH)_2D$. Предполагается, что основное биологическое значение 24-гидроксилирования, в предотвращении возникновения токсической концентрации метаболитов витамина D [15].

Основные физиологические функции кальцитриол реализует путём связывания со своим специфическим ядерным рецептором VDR, который

регулирует экспрессию нескольких генов, преимущественно кодирующих белки метаболизма костной ткани, в том числе, остеопонтин, остеокальцин, коллаген, ПТГ, транспортеры кальция, натрия фосфата, щелочную фосфатазу, кальбиндин 1, 1α-гидроксилазу и CYP24A1 [14].

VDR – белковая молекула, приблизительно 50 – 60 кДа, в зависимости от вида. Рецептор присутствует даже в тех тканях, которые изначально не считались мишенями для $1,25(OH)_2D$, например, мозге, сердце, половых железах, предстательной и молочной железе и кишечнике. VDR входит в семейство ядерных рецепторов (NRs), которые отвечают за экспрессию генов роста и дифференцировки клеток, поддержание гомеостаза и другие физиологические функции и действуют как лиганд-зависимые факторы транскрипции. Структурно рецептор витамина D, как и другие представители семейства NR, имеет доменную организацию.

VDR состоит из гибкого, вариабельного N-концевого домена, содержащего лиганд-независимый домен активации AF-1, ДНК-связывающего домена, шарнирной области, и С-концевого лиганд-связывающего домена, содержащего лиганд-зависимый домен активации AF-2 [14, 15].

Лиганд-связывающий домен является динамичной структурой, состоящей из трехслойного сэндвича α-спирали, которая стабилизируется при присоединении лигандов. Так называемый карман связывания рецептора, активируется при связывании лигандов с ним [7]. VDR считается единственным представителем в подсемействе NR1H/NR1I, который эволюционировал в эндокринный рецептор, взаимодействующий со своим специфическим лигандом ($1,25(OH)_2D$), в субнаномолярных концентрациях [5].

Примечательно, что витамин D и тиреотропный гормон (ТТГ) взаимодействуют с похожими типами рецепторов, известных как рецепторы стероидных гормонов, что делает исследование их корреляции особенно актуальным [12].

Многие исследования установили связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке и уровнем ТТГ, гормонов щитовидной железы и антител к антитиреоидам. Исследования, сосредоточенные на влиянии добавок витамина D на функцию щитовидной железы, в основном проводились у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Значительное снижение уровней антител к пероксидазе щитовидной железы, антител к тиреоглобулину, ТТГ, гормонов щитовидной железы и тиреоглобулина наблюдалось у участников после 12 месяцев приема витамина D. Существенными оказались результаты авторов из Индии, по итогам исследования установивших, что 82,87% пациентов с заболеваниями щитовидной железы имели сопутствующий дефицит витамина D [4].

Кроме того, было установлено, что концентрация кальцидиола >50 нг/мл связана с существенным улучшением функции щитовидной железы, включая снижение уровня ТТГ и выраженности симптомов. Предполагается, что витамин D может быть предложен в качестве безопасного и экономичного подхода к улучшению функции щитовидной железы, а также может обеспечить защиту от развития аутоиммунного тиреоидита [11].

Витамин D играет иммуномодуляторную роль как во врождённой, так и в адаптивной иммунной системе, что способствует иммунной толерантности и, в данном случае, может способствовать подавлению иммунопатологического процесса при аутоиммунном тиреоидите. С одной стороны, активный витамин D способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги и стимулирует антимикробную активность через ряд механизмов, ускоряющих транскрипцию генов антимикробных пептидов, таких как бета-дефензин и антимикробный пептид кателицидина. То есть витамин D улучшает хемотаксис, фагоцитарные и антимикробные свойства врождённых иммунных клеток. С другой стороны, витамин D также играет роль в регуляции адаптивного иммунитета, поскольку он модулирует активацию и дифференцировку наивных лимфоцитов CD^{4+} после презентации антигена дендритными клетками (DC) в лимфатических узлах.

Потенциальные механизмы ингибирования аутоиммунного процесса при аутоиммунном тиреоидите, которым может способствовать витамин D, нами обобщены следующим образом:

1. Витамин D подавляет экспрессию различных провоспалительных цитокинов из DC, в частности интерлейкины (IL): IL-2, IL-6 и IL-12, активирующие Т-клетки, одновременно усиливая экспрессию IL-10 (противовоспалительный или толерогенный цитокин). Развивается недостаточной иммунного ответа, что и помогает избежать чрезмерных врожденных реакций и последующих повреждений тканей (системного воспаления и/или септического шока). Кроме того, витамин D замедляет дифференцировку и созревание DC, что подтверждается снижением экспрессии главного комплекса гистосовместимости (MHC-II) и ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80 и CD86). Сохранение незрелого фенотипа DC ведёт к снижению числа клеток, представляющих антиген, и стимуляции наивных Т-клеток, тем самым способствуя индукции толерантного состояния. Витамин также модулирует дифференцировку и активацию наивных лимфоцитов CD^{4+} в лимфатических узлах, что приводит к переходу от Т-хелпера (Th)1 к фенотипу Th_2, который ингибирует выработку воспалительных цитокинов, а также повышает количество противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-10).

2. Витамин может снижать экспрессию MHC-II в фолликулярных клетках щитовидной железы, тем самым предотвращая активацию Т-клеток и провоспалительный ответ цитокинов.

3. Витамин D воздействует на дифференцировку наивных Т-клеток в сторону фенотипа Th17, что ведёт к снижению продукции воспалительных цитокинов, таких как IL-17 (связанных с органоспецифическим аутоиммунным состоянием, воспалением и повреждением тканей). Он также способствует индукции Т-регуляторных клеток (Tregs) с повышением выработки противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF-β. Клетки Treg подавлять производство воспалительных цитокинов CD^{4+} Т-клетками, а также пролиферацию CD^{8+} (цитотоксических лимфоцитов) и антигенпрезентирующих клеток. Таким образом, витамин D благоприятно влияет на восстановление

соотношения Th17/Treg. Поскольку клетки Th17 в основном проявляют провоспалительную активность, что вторично вызывает развитие аутоиммунных заболеваний. Т-регуляторные клетки модулируют иммунную систему и сохраняют толерантность к собственным антигенам, что, в свою очередь, предотвращает аутоиммунность. Таким образом, витамин D играет значительную роль в предотвращении преувеличенных или аутоиммунных ответов: существенно влияет на иммунные ответы, опосредованные клетками, и регулирует воспалительную активность Т-клеток.

4. Возможен также механизм регуляции В-лимфоцитов, витамин D влияет на гомеостаз В-клеток несколькими способами. Например, он понижает наивную активацию и пролиферацию В-клеток, запускает апоптоз активированных В-клеток. Кроме того, витамин подавляет генерацию памяти В-клеток и подавляет синтез иммуноглобулинов (IgG и IgM). Подобный контроль активации и пролиферации В-клеток может быть клинически важен при аутоиммунном тиреоидите, поскольку В-клетки, вырабатывающие аутореактивные антитела, играют значительную роль в патофизиологии аутоиммунности.

Таким образом, витамин D вызывает переход от провоспалительного к более толерантному иммунному статусу, что ограничивает развитие реактивных Т-клеток, предотвращая воспаление и аутоиммунность [8,9].

Выводы. Анализ современной научной литературы подтвердил актуальность выбранной темы исследования и комплексность механизмов действия витамина D. Установлено, что патологии щитовидной железы ассоциированы с гиповитаминозом D.

Хотя некоторые механизмы, лежащие в основе взаимосвязи витамина D и патологий щитовидной железы, остаются неизвестными, они, вероятно, связаны с противовоспалительными и иммуномодуляторными свойствами. Существует обширная литература, изучающая сложную связь между дефицитом витамина D и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы; однако данные не дают однозначных результатов. Необходимость разобраться с неоднозначностью относительно причинно-следственной связи между витамином D и заболеваниями щитовидной железы оказывается крайне важной, поскольку приём витамина D недорог и имеет минимальные побочные эффекты, что может сделать его потенциально революционным в лечении гипотиреоза.

Подтверждение положительного эффекта витамина D в профилактике и лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы требует дополнительных исследований с более длительными периодами наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорошкова, Н. А. Витамин D как модификатор воспалительных процессов: сравнительный анализ при ревматоидном артрите и раке молочной железы / Н. А. Дорошкова // Innova. – 2025. – Т. 11, № 2. – С. 151–166.

2. Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21 ноября

2025 г. / под общ. ред. А. В. Рожко. – Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2025. – 160 с.

3. Ярец, А. А. Оценка обеспеченности витамином Д населения Гомельской области в разные сезонные периоды / А. А. Ярец, В. Н. Бортновский, Ю. И. Ярец // Проблемы здоровья и экологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 76–84.

4. Babic Leko, M. Vitamin D and the thyroid: a critical review of the current evidence / M. Babic Leko, I. Juresko, I. Rozic [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24. – P. 3586.

5. Carlberg, C. Genomic signaling of vitamin D / C. Carlberg // Steroids. – 2023. – Vol. 18, № 12. – P. e10927.

6. Carlberg, C. Vitamin D: A master example of nutrigenomics / C. Carlberg, M. Raczyk, N. Zawrotna // Redox Biol. – 2023. – Vol. 62 – P. e102695.

7. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases / S. Kivity, N. Agmon-Levin, M. Zisappl [at al.] // Cellu Mol Biol. – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 243–247.

8. Lebiedzinski, F. Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice / F. Lebiedzinski, K.A. Lisowska // Nutrients. – 2023. – Vol. 15. – P. 3174.

9. Mele, C. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases / C. Mele, M. Caputo, A. Bisceglia // Nutrients. – 2020. – Vol. 12. – P. 1444.

10. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl / F. A. Mettler, M. R. Williamson, H. D. Royal [at al.] // JAMA. – 1992. – Vol. 288. – P. 616–619.

11. Physiological Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Improved Thyroid Function – Observations from a Community-Based Program / N. Mirhosseini, L. Brunel, G. Muscogiuri [et al.] // Endocrine. – 2017. – Vol. 58. – P. 563–573.

12. Modi, M. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and the severity of vitamin D deficiency by age group / M. Modi, P. Garg // Clin Exp Reprod Med. – 2025. – Vol. 52, № 1. – P. 71–78.

13. Vitamin D Supplementation: A Review of the Evidence Arguing for a Daily Dose of 2000 International Units (50 μg) of Vitamin D for Adults in the General Population / P. Pludowski, W. B. Grant, S. N. Karras [et al.] // Nutrients. – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. 391.

14. Structure and the Anticancer Activity of Vitamin D Receptor Agonists / A. Powała, T. Żołek, G. Brown [et al.] // Brown Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, № 12. – e6624.

15. Rochel, N. Vitamin D and Its Receptor from a Structural Perspective / N. Rochel // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 12. – e2847.

16. van Schoor, N. Global overview of vitamin D status / N. van Schoor, P. Lips // Endocrinol Metabol Clin North America. – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 845–870.

ВЛИЯНИЕ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ НА МЕТАБОЛИЗМ ГЛУТАТИОНА (ОБЗОР)

Петушок Н.Э.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Внутриклеточный трипептид глутатион (GSH) принимает участие во многих биологических процессах: защищает клетки от активных форм кислорода, восстанавливает дисульфидные связи белков и пептидов, влияет на активность ряда ферментов, поддерживает функции мембран, выполняет коферментные функции, является резервом цистеина, влияет на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, клеточную пролиферацию, участвует в метаболизме ксенобиотиков, повышает устойчивость клеток к вредным воздействиям [2]. Глутатионовая редокс-система (GSH, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) является одним из важнейших инструментов поддержания нормального функционирования и выживания клетки [1, 5]. Данная система представляет собой тиольные группы, которые способны обратимо изменять свой редокс-статус, тем самым вызывая конформационные и каталитические перестройки белка. Ферменты-участники (глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза) сохраняют оптимальное соотношение восстановленного и окисленного глутатиона, что позволяет ему выполнять свои основные функции: поддержку системы детоксикации, синтез эйкозаноидов, регуляция механизмов клеточной сигнализации (экспрессия генов, апоптоз), минимизация прооксидантного действия активных форм кислорода и азота.

Многочисленные данные показывают, что достаточные концентрации глутатиона защищают клетки от повреждений и предотвращают дегенерацию тканей при различных заболеваниях. Изменения гомеостаза GSH обнаружены при белково-энергетической недостаточности, канцерогенезе, болезнях Альцгеймера и Паркинсона, ВИЧ-инфекции, заболеваниях печени и сердца, старении, сахарном диабете, ожирении и других [10].

Поддержание прооксидантно-антиоксидантного равновесия исключительно важно для мозга, так как высокий уровень потребления им кислорода приводит к генерации достаточно больших количеств активных форм этого вещества. В мозгу концентрация глутатиона наиболее высока в глиальных клетках коры. Существует ряд исследований, указывающих на взаимосвязь изменения концентрации восстановленного глутатиона с формированием патологий мозга. В качестве одной из таких патологий называется болезнь Альцгеймера. Данное заболевание представляет собой нейродегенеративное расстройство, которое имеет два патологических признака: нейрофибриллярные клубки и амилоидные бляшки [3]. В ряде исследований показано наличие окислительно-восстановительного дисбаланса как в начале, так и в ходе прогрессирования заболевания [6]. А уже достаточно давно известно, что β-амилоидный пептид образуется именно при высоких концентрациях активных форм кислорода. Также сообщалось о снижении

уровня восстановленного глутатиона в образцах крови и мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, в крови при этом снижалась активность глутатионпероксидазы, а в мозгу – активность глутатионтрансферазы. Была обнаружена статистическая зависимость между соотношением восстановленный/окисленный глутатион и когнитивными функциями, оцениваемыми по краткой шкале оценки психического статуса.

Кроме того, на трансгенных мышах, выведенных для моделирования болезни Альцгеймера, установлено, что соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона в мозгу снижалось перед появлением амилоидных бляшек, после чего обнаруживался постоянный рост окисленного глутатиона. Было высказано предположение, что восстановленный глутатион косвенно связан с протеолизом белка-предшественника амилоида. Дело в том, что восстановленный глутатион может влиять на систему плазминоген/плазмин, которая участвует в расщеплении предшественника амилоидного пептида. Снижение уровня восстановленного глутатиона вызывает ингибирование плазминогена и накопление β-амилоида [11, 4].

Соответственно, на основании вышеизложенных фактов был сделан вывод о возможности использования показателей содержания глутатиона и соотношения форм глутатиона в крови в качестве маркёра начала и прогрессирования болезни Альцгеймера.

Обнародованные в последнее время результаты исследований метаболизма опухолевых клеток продемонстрировали связь интенсивности редокс-процессов в них с этиологией, прогрессированием и лечением рака. Существует ряд причин, по которым при изучении неопластического роста особое внимание уделяется восстановленному глутатиону и связанным с ним ферментам. В первую очередь – это способность данного трипептида участвовать не только в поддержании баланса между про- и антиоксидантными процессами, но также и в процессах детоксикации и репарации [8]. Кроме этого, благодаря реакциям образования нитрозоглутатиона, и способности к взаимодействию с рядом белков, глутатион рассматривается как один из регуляторов развития опухолевых клеток и их ответа на терапию [14].

Даже этот небольшой перечень фактов объясняет существование огромного интереса к поиску средств, способных активизировать синтез глутатиона в организме. Исследователями были опробованы разные способы введения GSH: внутривенный, интраназальный, пероральный, сублингвальный, ингаляционный, транскутанный. Наиболее удобным и экономичным признан пероральный способ. Однако представленные в научных источниках данные показывают, что пероральный прием GSH не дает особых результатов из-за его активной утилизации в кишечнике в ходе γ-глутамилтрансферазной реакции. А вот прием входящих в его состав аминокислот (глицина и глутамата) усиливает синтез GSH в тканях [12]. Помимо этого, перспективными в этом плане могут оказаться аминокислоты, не являющиеся прямыми предшественниками глутатиона, а также витамины, способные влиять на развитие окислительного стресса.

Несмотря на то, что цистеин является лимитирующим компонентом в синтезе глутатиона, его прямое применение ограничивается возможностью спонтанного окисления до цистина и рисками мутагенности. Пул доступного цистеина возможно модулировать с помощью его предшественников N-ацетилцистеина (NAC) или S-аденозил-L-метионина (SAM) [7, 9]. N-ацетилцистеин при пероральном приеме легко всасывается в желудке и кишечнике, а затем в печени превращается в цистеин и используется локально для синтеза GSH или транспортируется по всему организму. Показано, что прием NAC может быть эффективным способом пополнения запасов увеличивает глутатиона у лиц с его дефицитом, вызванным инфекциями, генетическими дефектами или метаболическими нарушениями. Однако применение NAC дает побочные эффекты, такие как тошнота или расстройство желудка.

Угнетение метаболизма метионина является основным фактором, ведущим к нарушению гомеостаза глутатиона у пациентов с заболеваниями печени. SAM является метаболическим предшественником пути транссульфирования, обеспечивающего превращение гомоцистеина в цистеин. Введение SAM способствует восполнению уровня ГSH, сниженного при алкогольной или неалкогольной болезни печени. При этом стоит отметить, что применение SAM не ведет к негативным последствиям в виде повышения содержания гомоцистеина.

L-серин также участвует в пути транссульфирования, где, конденсируясь с гомоцистеином, образует в итоге цистеин. В экспериментальных моделях окислительного стресса продемонстрировано, что серин сохраняет уровни GSH в тканях и ослабляет их окислительное повреждение. У мышей, содержавшихся на высокожировой диете, добавление серина в питьевую воду способствовало увеличению концентрации GSH в печени и экспрессии глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и глутатион S-трансферазы.

Цистеин является необходимым метаболическим предшественником для синтеза таурина, поэтому было высказано предположение, что прием таурина позволит сэкономить цистеин для возможного включения в GSH. Добавление таурина нормализовало уровни GSH у мышей с перегрузкой железом и повысило уровни GSH в почках и печени у крыс с гипотиреозом. Прием таурина восстанавливал активность глутатионредуктазы в печени у крыс с диабетом, тогда как активность глутатионпероксидазы оставалась неизменной.

Витамин Е является жирорастворимым антиоксидантом, который защищает клеточную мембрану от окисления и поддерживает другие антиоксидантные реакции, в том числе с участием GSH. Исследования показывают, что добавки витамина Е могут предотвратить окисление GSH и в конечном итоге повысить его уровень в тканях [13]. Введение витамина Е способствовало повышению уровня GSH в коре головного мозга и мозжечке, сохраняло статус GSH у крыс, получавших этанол. Кроме того, добавление витамина Е повышало уровень GSH в почках у здоровых и подвергшихся стрессу крыс, повышало активность глутатионпероксидазы в эритроцитах

здоровых крыс, а при добавлении Se увеличивало экспрессию глутатионпероксидазы в печени крыс. Благотворное влияние витамина Е на гомеостаз глутатиона также подтверждается клиническими исследованиями. Так, у детей с сахарным диабетом I типа, имевших пониженное содержание GSH в эритроцитах, прием витамина Е способствовал нормализации этого показателя.

С глутатионом биохимически связан и витамин С [7]. GSH активно участвует в конверсии окисленного дегидроаскорбата обратно в аскорбат, а дефицит GSH сопровождается низким уровнем аскорбата в тканях. Употребление витамина С способствует нормализации уровня GSH в печени у крыс с гомоцистеинемией. В ряде экспериментов получены и отрицательные результаты, которые исследователи объяснили окислительным стрессом, вызванным высокими дозами аскорбата. Аскорбат также комбинировали с витамином Е, поскольку эти два витамина обладают аддитивным действием против окислительного стресса. Когда аскорбат дополнялся витамином Е в течение 2 месяцев у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, активности глутатионпероксидазы были значительно выше, чем у тех, кто не принимал добавки. Более того, добавление этих двух витаминов повышало активность глутатиопероксидазы у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, у которых, как было обнаружено, снижен антиоксидантный статус. Основываясь на этих данных, аскорбат, если его использовать в безопасных и переносимых дозах, по-видимому, тормозит истощение пула GSH в условиях стресса и способствует повышению антиоксидантного статуса клеток.

Таким образом, очевидно, что GSH является интересной и многообещающей терапевтической мишенью в ситуации окислительного стресса. Учитывая низкую биодоступность перорального GSH, перспективными оказываются соединения, которые прямо или косвенно влияют на систему GSH. В список таких соединений входят аминокислоты, их предшественники, витамины, которые индивидуально либо в комбинации могут оказывать существенное влияние на гомеостаз GSH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулинский, В. И. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, вып. 3. – С. 255–277.

2. Кулинский, В. И. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, вып. 4. – С. 365–379.

3. Alzheimer disease / D. S. Knopman, H. Amieva, R. C. Petercen [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2021. – Vol. 7, № 1. – Art. 33.

4. Bezprozvanny, I. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer’s disease / I. Bezprozvanny, M. P. Mattson // Trends in Neurosciences. – 2018. – Vol. 31, № 9. – P. 454–463.

5. Brigelius-Flohé, R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohé, M. Maiorino // Biochimica et Biophysica Acta. – 2013. – Vol. 1830, № 5. – P. 3289–3303.

6. Essential metals in health and disease / K. Jomova, M. Makova, S. Y. Alomar [et al.] // Chemico-Biological Interactions. – 2022. – Vol. 367. – Art. 110173.

7. Gould, R. L. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis / R. L. Gould, R. Pazdro // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – P. 1056.

8. Kennedy, L. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies / L. Kennedy [et al.] // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 1429.

9. Lu, S. C. Regulation of glutathione synthesis / S. C. Lu // Molecular Aspects of Medicine. – 2009. – Vol. 30, № 1-2. – P. 42–59.

10. Lushchak, V. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions / V. Lushchak // Journal of Amino Acids. – 2012. – Vol. 2012. – Art. 736837.

11. Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain / N. Abolhassani, J. Leon, Z. Sheng [et al.] // Mechanisms of Ageing and Development. – 2017. – Vol. 161(Pt A). – P. 95–104.

12. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione / J. P Richie, S. Nichenametla, W. Neidig [et al.] // European Journal of Nutrition. – 2015. – Vol. 54. – P. 251–263.

13. Vitamin E: Facts Sheet for Health Professionals / National Institutes of Health. – URL: https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/ (date of access: 29.01.2026).

14. Involvement of glutathione peroxidases in the occurrence and development of breast cancers / M. L. Zhang, H. T. Wu, W. J. Chen [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 247.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ BRCA1 И DOT1L В БОРЬБЕ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)

Рутковская Ж.А. Шмавгонец А.А., Дударевич А.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) – это гетерогенная группа заболеваний с различными молекулярными характеристиками, прогнозом и ответом на терапию [1]. Современная классификация РМЖ основана на экспрессии рецепторов в опухолевой ткани. Опухолевая клетка может иметь несколько типов рецепторов: рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR), рецепторы эпидермального фактора роста (HER2) и рецепторы индекса

пролиферации Ki-67. На основе этих маркеров выделяют четыре основных подтипа РМЖ:

- Люминальный А: гормонозависимый рак (HR+). Опухоль экспрессирует ER и/или PR, ее рост стимулируется женскими половыми гормонами. Отсутствуют рецепторы HER2. Около 70–75% всех инвазивных РМЖ являются ER-положительными.
- Люминальный В: ER/PR-положительные, HER2-отрицательные или положительные, высокий Ki-67 (Пролиферативный индекс). Этот белок является маркером клеточной пролиферации. Он показывает, какая доля клеток опухоли находится в стадии деления. Высокий уровень Ki-67 (обычно >20-30%) свидетельствует об агрессивном, быстрорастущем раке.
- HER2-положительные опухоли (HER2+) - нелюминальный рак. ER/PR-отрицательные. Опухоль экспрессирует рецептор эпидермального фактора роста человека (HER2) – это белок-рецептор на поверхности клеток, который управляет их ростом и делением. Гиперэкспрессия приводит к неконтролируемому росту опухоли, которая является высоко агрессивной и требует таргетной терапии.
- Трижды негативный РМЖ (TNBC). Этот термин используют для опухолей, у которых отсутствуют рецепторы эстрогена и прогестерона, а также рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа. Такие опухоли агрессивнее других типов, имеют ограниченные варианты терапии и худший прогноз при лечении. Примерно 15% случаев рака молочной железы относятся к этому типу.

У 3–10 % пациентов с РМЖ развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах рака молочной железы (breast cancer gene) *BRCA1* и *BRCA2*, кодирующих белки, критически важные для репарации ДНК.

Цель. Систематизация и анализ современных данных о роли мутаций гена BRCA1 и эпигенетического регулятора DOT1L в патогенезе рака молочной железы (РМЖ), а также обоснование перспективности их использования в качестве мишеней для персонализированной терапии.

Методы анализа. Обзор включает результаты экспериментальных и клинических исследований, опубликованных в рецензируемых журналах (PubMed, PNAS) за последние 5 лет. Проанализированы данные о молекулярных механизмах, лежащих в основе репарации ДНК, способности к метастазированию и чувствительности к химиотерапии опухолевых клеток, а также результаты доклинических испытаний ингибиторов DOT1L.

Основная часть. BRCA1 – это ген, который экспрессируется в тканях молочных желез и других органов и кодирует белок, который отвечает за восстановление двуцепочечных разрывов ДНК (DNA double-strand breaks) [9]. Если BRCA1 поврежден мутациями, блокируется процесс ремонта ДНК, что повышает риск возникновения рака молочной железы. Ген BRCA1 (Breast Cancer Gene 1) локализован на длинном плече 17-й хромосомы человека. Его точная цитогенетическая позиция - 17q21.31. BRCA1 имеет множество мутантных аллелей, образованных в результате делеций или вставок нуклеотидов [2]. Мутации ведут к сдвигу рамки считывания и синтезу

функционально неактивного белка либо к полному прекращению процесса трансляции [3].

При нормальном строении BRCA1 и отсутствии утраты функции ген активно восстанавливает двуцепочечные разрывы ДНК (DSB) путем гомологичной рекомбинации (обмен нуклеотидными последовательностями между двумя похожими или идентичными хромосомами) [10]. Процесс восстановления инициируется резекцией конца ДНК (катализируется нуклеазами EXO1 или DNA2) в участках DSB. Ген и кодируемый им белок выполняет свою функцию в составе комплекса BRCA1-BARD1, который существует для защиты BRCA1 от протеаз. Этот комплекс также работает как убиквинтинлигаза E_3 (присоединяет убиквитин к белкам мишеням), противодействует антирезекции и про-негомологичному соединению фактора 53BP1 (p53, этот белок в фазе G1 клеточного цикла способствует синопсису концов ДНК. Это блокирует 5'-3' резекцию концов ДНК, необходимую для инициации гомологичной рекомбинации) [4].

В случае поломки ДНК комплекс BRCA1-BARD1 связывается с дополнительными белками (RAP80, CCDC98 и MERIT40) и получается новый комплекс BRCA1-A, который попадает в двуцепочечные разрывы, с помощью белка RAP80 перед инициированием восстановления поврежденной ДНК. RAP80 - это ядерный убиквинтинсвязывающий белок. Он связывается с гистоном H2A и рекрутирует комплекс BRCA1-A в хроматин в ответ на повреждение ДНК [4].

Была предложена гипотеза, что опухоли с мутацией BRCA1 могут по-разному реагировать на химиопрепараты (обладать разной хемочувствительностью) [5]. Для проверки использовали три клеточные линии опухолевых клеток молочной железы и тест MTT (метод оценки жизнеспособности клеток под действием препаратов):

- HCC1937 – клетки с мутацией в гене BRCA1 ((5382insC), модель TNBC)
- MCF-7 – клетки без мутации BRCA1, чувствительные к гормонам (ER+/PR+/HER2−).
- MDA-MB231 – клетки без мутации BRCA1, нечувствительные к гормонам (TNBC).

Клетки были обработаны противоопухолевыми препаратами с различными механизмами действия и через 48 часов рассчитывали показатель IC50 - концентрацию препарата, при которой погибает 50% клеток. Чем ниже IC50, тем чувствительнее клетки к препарату [8]. Клетки с дефектом BRCA1 (HCC1937) оказались значительно чувствительнее к цисплатину (CDDP) - платиносодержащий препарат, вызывающий межцепочечные сшивки ДНК, чем клетки без мутации BRCA1. Клетки с дефектом BRCA1 (HCC1937) оказались значительно устойчивее к доксорубицину (Dox) - пративоопухолевый антибиотик, ингибитор топоизомеразы II, генерирующий DSB по сравнению с клетками без мутации BRCA1. Вывод*:* Клетки с мутацией BRCA1 хеморезистентны к доксорубицину. Клетки с дефектом BRCA1 (HCC1937) также показали высокую устойчивость к паклитакселу (Tax) - препарат группы

таксанов, связывается с тубулином, стабилизирует микротрубочки, предотвращая их распад, что парализует митоз (деление). Клетки без мутации гибли при гораздо меньших дозах.

Для подтверждения того, что различия в чувствительности клеток к используемым препаратам связаны именно с повреждением гена BRCA1, провели обратный эксперимент, в котором нормальный ген BRCA1 ввели в дефектные клетки HCC1937. В результате эти клетки вернули себе свойства обычных клеток и снова стали чувствительны к доксирубицину и паклитакселу и утратили гиперчувствительность к цисплатину. Это подтвердило утверждение, что хемочувствительность клеток зависит от функционирования BRCA1.

Таким образом, клетки с поврежденным BRCA1 более чувствительны к химиотерапевтическим препаратам, повреждающим структуру молекулы ДНК, но менее чувствительны к препаратам, ингибирующим деление клеток. Эти данные открывают перспективы для разработки индивидуальных подходов к лечению РМЖ.

Возвращаясь к механизму работы репарирующего комплекса BRCA1-A, необходимо упомянуть, что он поступает в место двухцепочечного разрыва ДНК с помощью белка RAP80, который связывается с убиквитинированными гистонами H2A и привлекает комплекс BRCA1-A к месту повреждения. Однако, для корректной работы белок RAP80 должен быть активирован метилтрансферазой DOT1L, которая метилирует лизин-79 гистона H3 (H3K79me1/2/3). DOT1L является важным участником клеточного ответа на повреждения ДНК при воздействии ионизирующего излечения или химиотерапевтических препаратов. После облучения или химиотерапевтического воздействия DOT1Lбыстро мобилизуется из нуклеоплазмы в хроматин и накапливается именно в местах повреждения ДНК. Это помогает раковым клеткам восстанавливать разрывы ДНК даже при дефекте BRCA1, что увеличивает возможности к пролиферации и способности к метастазированию, а также снижает распознавание иммунной системой.

Эти данные позволили предположить, что фармакологическое ингибирование DOT1L может нарушать процессы репарации ДНК в опухолевых клетках, повышая их чувствительность к химиотерапии или лучевой терапии.

Исходя из этого, предположили, что ингибирование DOT1L должно усиливать эффект терапии РМЖ. К настоящему времени наиболее известны три ингибитора DOT1L, которые использовали в экспериментальных исследованиях для терапии РМЖ [6].

- SGC0946 – экспериментальный ингибитор, часто используемый в лабораторных исследованиях. Подавляет рост клеток РМЖ (включая гормон-позитивные и HER2-позитивные), повреждает их ДНК и активирует иммунную систему против опухоли.

- EPZ-5676 (пинометостат) – наиболее изученный к настоящему времени ингибитор. Показывает схожие с SGC0946 результаты: убивает клетки РМЖ, повреждая их ДНК и запуская иммунный ответ. Особенно эффективен против

стволовых клеток рака при тройном негативном РМЖ. Показал хорошие результаты в клинических испытаниях при лейкозе.

- F-NepA (Фтор-непланоцин А) – экспериментальный ингибитор S-аденозилгомоцистеингидролазы. Подавляет рост и метастазирование различных раковых клеток, в том числе и клеток тройного негативного РМЖ. Молекулярный механизм действия препарата остается не известным.

В последних исследованиях, проведенных в 2025 году, подтвердили высокую эффективность использования ингибитора DOT1L (EPZ-5676) на ER+/HER2- клетки рака молочной железы и ER-/HER2+ [7]. Лечение с использованием ингибитора подавляло пролиферацию и вызывало остановку и апоптоз клеточного цикла как в ER+/HER2-, так и в ER-/HER2+ клетках. Было показано, что ингибирование DOT1L активирует транскрипцию ряда генов, связанных с интерфероном, в клетках рака молочной железы. Ингибирование DOT1L усиливает экспрессию IFN типа I и типа III, а также экспрессию I класса человеческого лейкоцитарного антигена (HLA-1) на клеточной поверхности, что свидетельствует об активации Т-клеточного иммунитета. Ингибирование DOT1L также вызывает повреждение ДНК и повышение уровня цитоплазматической ДНК в клетках рака молочной железы, что может указывать на то, что клетки опухоли испытывают стресс. Более того, ингибирование DOT1L подавляет экспрессию ERBB2 (онкоген, который регулирует пролиферацию клеток) [11] в HER2-положительных клетках рака молочной железы. В серии экспериментов на мышах с ослабленным иммунитетом, которым пересадили человеческие опухолевые клетки (ксенотрансплантат) также продемонстрировали, что ингибирование DOT1L пиноместатом (EPZ-5676) повышает чувствительность опухоли к лучевой терапии [6].

Таким образом, ингибирование DOT1L преобразует резистентные опухоли и делает их чувствительными к иммунотерапии.

Особый интерес представляет использование ингибиторов DOT1L для лечения тройного негативного рака молочной железы. Из-за отсутствия гормональных рецепторов современные стратегии лечения не эффективны и опухоль часто рецидивирует и агрессивно метастазирует. Метастазирование при тройном негативном раке молочной железы (TNBC) поддерживается субпопуляцией раковых стволовых клеток (CSC), которые обладают устойчивостью к стандартному лечению. Агрессивность клеток TNBC тесно коррелирует с повышенной экспрессия белка DOT1L, гистоновой метилтрансферазы, поэтому DOT1L рассматривается как потенциальная молекулярная мишень при TNBC. Недавние результаты показали, что перспективной мишенью для лечения TNBC является ингибирование DOT1L-гистон метилтрансферазы Фтор-непланоцином А (F-NepA). В доклинических экспериментах обнаружено, что F-NepA не только уменьшает пролиферативную активность опухоли, но и их способность к миграции. Возможный механизм противоопухолевой активности F-NepA может быть связан с подавлением N-кадгенина и виментина и активированием Е-кадгерина,

что оказывает влияние на процесс эпителиально-мезенхимального перехода, регулируемый TGF-β.

Полученные результаты позволяют считать ингибиторы DOT1L перспективным направлением в лечении различных типов РМЖ, в том числе и метастатического тройного негативного рака (TNBC).

Заключение. Рак молочной железы сегодня по-прежнему остается серьезной медицинской проблемой, однако, несмотря на сложность заболевания, современные молекулярные исследования открывают новые возможности для увеличения эффективности лечения. Понимание молекулярных механизмов репарации ДНК позволяет разрабатывать таргетные препараты, такие как ингибиторы DOT1L, которые могут значительно улучшить прогноз и снизить вероятность рецидивов заболевания. Персонализированный подход в будущем позволит повысить эффективность терапии и увеличить для пациента шансы на выздоровление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molecular Subtypes and Mechanisms of Breast Cancer: Precision Medicine Approaches for Targeted Therapies / T. I. B. Lopes, R. S. P. Martins, A. C. S. Oliveira [et al.] // Cancers (Basel). – 2025. – Vol. 17, № 7. – P. 1102. – doi: 10.3390/cancers17071102.
2. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review / F. Wang, Q. Fang, Z. Ge [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. 39. – P. 2109–2118.
3. Imyanitov, Frequency and spectrum of founder and non- founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients / P. Sokolenko, T. N. Sokolova, V. I. Ni [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2020. – Vol. 184. – P. 229–235.
4. DOT1L-mediated RAP80 methylation promotes BRCA1 recruitment to elicit DNA repair / H. Tang, Y.-F. Lu, R. Zeng [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2024. – Vol. 121. – Art. e2320804121.
5. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells / P. Tassone, P. Tagliaferri, A. Perricelli [et al.] // Br. J. Cancer. – 2003. – Vol. 88. – P. 1285–1291.
6. DOT1L Is a Novel Cancer Stem Cell Target for Triple-Negative Breast Cancer / H. Kurani, S. F. Razavipour, K. B. Harikumar [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2022. – Vol. 28. – P. 1948–1965.
7. DOT1L inhibition exerts the anti-tumor effect by activating interferon signaling in breast cancer cells / Yoshido, K. Ishiguro, H. Kitajima, T. Niinuma, K. Kumegawa, M. Maezawa, M. Toyota, A. Yorozu, H. Sasaki, E. Yamamoto, M. Kai, T. Tsukahara, T. Torigoe, H. Nakase, M. Idogawa, R. Maruyama, H. Suzuki // Clin. Epigene – 2025 – Vol. 17. – 201p.
8. BRCA1 and implications for response to chemotherapy in ovarian cancer / J. E. Quinn, J. E. Carser, C. R. James [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2019. – Vol. 113. – P. 134– 142.

9. BRCA1 and BRCA2 in DNA damage and replication stress response: Insights into their functions, mechanisms, and implications for cancer treatment / H. Xie, Z. Xu, Y. Huang [et al.] // DNA Repair. – 2025. – Vol. 150. – P. 103-147.

10. Promotion of DNA end resection by BRCA1–BARD1 in homologous recombination / S. Salunkhe, J. M. Daley, H. Kaur [et al.] // Nature. – 2024. – Vol. 634. – P. 482–491.

11. Tan, M. Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance / M. Tan, D. Yu // Adv. Exp. Med. Biol. – 2007. – Vol. 608. – P. 119–129.

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В КИШЕЧНИКЕ КАК ДРАЙВЕР НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИЕМА БОЛЬШИХ КОЛИЧЕСТВ ТАУРИНА (ОБЗОР)

Шейбак В.М., Горецкая М.В.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – это серосодержащая аминокислота, которая может синтезироваться эндогенно у млекопитающих посредством метаболизма цистеина или метионина, а также поступать в организм из пищи, включая морепродукты, птицу, мясные продукты, а также различные напитки и нутрицевтики. Таурин является основным ингредиентом и добавкой во многих коммерчески доступных энергетических напитках, которые широко потребляются во всем мире. Средняя концентрация таурина в известных безалкогольных энергетических напитках составляет в среднем 3,18 г/л, при этом в одной порции (240 мл) обычно содержалось от 750 до 1000 мг таурина. Несмотря на широкое потребление, верхний безопасный предел потребления таурина из добавок до сих пор четко не установлен [8].

У млекопитающих таурин выполняет множество физиологических функций, включая конъюгацию желчных кислот, стабилизацию клеточных мембран, модуляцию стресса эндоплазматического ретикулума, осмо-регуляцию, регуляцию энергетического метаболизма, нейропротекцию, антиоксидантное и противовоспалительное действие, а также регулирует сигнализацию Ca^{2+} для поддержания нормальной физиологии сердца, скелетных мышц, нервной системы и сетчатки. Добавки таурина оказывают благотворное воздействие при лечении ряда заболеваний, таких как эпилепсия, сердечная недостаточность, муковисцидоз, диабет и метаболический синдром. Таурин уменьшает неблагоприятные последствия, вызванные загрязнителями окружающей среды и токсичными химическими веществами. Восстановление возрастной потери таурина может увеличить продолжительность жизни и улучшить здоровье. Однако, потенциальные риски, связанные с приемом таурина в качестве добавки, не следует игнорировать, учитывая отсутствие

крупномасштабных долгосрочных исследований безопасности на людях. К приему таурина с целью улучшения здоровья и увеличения продолжительности жизни человека следует подходить с осторожностью [6].

Сообщается о связи между чрезмерным потреблением энергетических напитков, содержащих таурин, и желудочно-кишечными расстройствами, метаболическими нарушениями, гепатитом и печеночной недостаточностью. Однако лежащие в основе механизмы остаются неясными, что требует дальнейшего экспериментального исследования [1].

Всё больше исследований показывают, что добавки таурина оказывают защитное действие против алкогольной болезни печени посредством множественных механизмов. Исследования продемонстрировали, что таурин стимулирует метаболизм алкоголя, усиливая активность алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, что приводит к улучшению метаболизма жиров [12]. Кроме того, было показано, что таурин ингибирует апоптоз гепатоцитов [14] и предотвращает вызванное алкоголем снижение уровня адипонектина в сыворотке крови, который играет роль в регуляции метаболизма [15]. Его антиоксидантные и противовоспалительные свойства помогают противодействовать вызванному алкоголем окислительному стрессу и воспалительным реакциям в печени [4,17]. Более того, таурин влияет на метаболизм липидов, регулируя экспрессию генов, участвующих в липогенезе и окислении жирных кислот [9].

Между тем, важно учитывать потенциальные риски длительного приема таурина в качестве добавки, особенно в отношении функции печени и общего метаболического здоровья. Так, показано, что прием таурина повышает уровень желчных кислот, что может нарушить гомеостаз желчных кислот. Известно, что повышенный уровень желчных кислот нарушает метаболический баланс печени, запускает воспалительные реакции и способствует развитию метаболических расстройств, включая неалкогольную жировую болезнь печени, диабет, ожирение и воспалительные заболевания кишечника. Длительное добавление таурина нарушает гомеостаз желчных кислот у мышей, повышая экспрессию генов, участвующих в синтезе и транспорте желчных кислот, а также вмешиваясь в сигнальные пути отрицательной обратной связи, регулирующие биосинтез желчных кислот в энтерогепатической циркуляции. Введение 3% таурина в питьевую воду в течение 32 недель вызывало накопление липидов в печени и стеатоз у мышей за счет повышения экспрессии генов, участвующих в транспорте жирных кислот. Добавление таурина в этой дозе усугубило вызванное алкоголем повреждение печени. Соотношение печени к массе тела было значительно увеличено у мышей с алкогольным отравлением по сравнению с контрольной группой без алкогольного отравления, и это увеличение еще больше усилилось при добавлении таурина.

Аналогично, уровни триглицеридов в печени были повышены у мышей с алкогольным отравлением и еще больше увеличились при добавлении таурина, что указывает на усиление накопления жира в печени, особенно у мышей с алкогольным отравлением, получавших таурин. Наличие стеатоза печени было дополнительно подтверждено окрашиванием срезов печени

гематоксилином и эозином. Уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови были повышены и еще больше увеличились при добавлении таурина. Выявлено усиление апоптоза гепатоцитов, которое еще больше усугублялось у мышей, получавших таурин [13].

Несмотря на потенциальную пользу, безопасный диапазон дозировок таурина остается неясным. Хотя таурин в целом считается безопасным, чрезмерное его потребление может иметь непредвиденные последствия, особенно у лиц с уже имеющимися заболеваниями печени. Показано, что низкие дозы таурина (50–500 мг/кг массы тела) оказывают благотворное воздействие при различных заболеваниях, включая нейропротекцию и ослабление фиброза печени. Длительное применение высоких доз таурина (4 г/кг или 16 г/кг массы тела) связано с неблагоприятными последствиями в моделях на мышах, такими как накопление липидов в печени и задержка роста. В модели хронического воздействия алкоголя на крыс (добавление таурина в питьевой воде в концентрации 30 г/л) увеличило уровень циркулирующего адипонектина, что считается защитным фактором против алкогольной жировой болезни печени. Недавнее исследование показало, что таурин усиливает потребление алкоголя и способствует развитию анксиолитического поведения, что предполагает его возможную роль в регулировании потребления алкоголя. Описан случай развития острого гепатита у пациента, употреблявшего большое количество энергетических напитков, содержащих таурин [16].

Таким образом, прием высоких доз таурина может усугубить вызванное алкоголем поражение печени. У пациентов с алкогольным гепатитом концентрация таурина в фекалиях ниже, чем у здоровых людей. При введении таурина в дозе 3 г/кг массы тела в день мышам, получавшим диету Либера-ДеКарли, содержащую алкоголь, усиливалось вызванное алкоголем повреждение печени. Уровни таурина в печени значительно снижались при употреблении алкоголя, и добавление таурина не восстанавливало их. При этом уровни мРНК *Taut* в печени снижались при употреблении алкоголя и оставались неизменными при добавлении таурина. Авторы делают вывод, что высокая концентрация таурина подавляет синтез таурина *de novo* в печени, не влияя на транспорт таурина в печени.

Большие дозы таурина усугубляли воспаление печени и увеличивали бактериальную транслокацию. Добавление больших доз таурина увеличило присутствие *Escherichia coli.* Дисбиоз кишечника является характерным признаком алкоголь-индуцированного поражения печени. Секвенирование *16S* рРНК фекальной микробиоты показало, что добавление 3 г/кг таурина привело к снижению α-разнообразия. На уровне филумов добавление таурина привело к увеличению количества *Verrucomicrobiota* и уменьшению количества *Firmicutes.* На уровне рода увеличивалось количество бактерий, связанных с вредными функциями, и уменьшалось количество полезных бактерий. Поскольку сероводород (H_2S) связан с окислительным стрессом и дисфункцией кишечного барьера, а добавление таурина увеличивает уровни H_2S, логично, что добавление таурина увеличило присутствие бактерий, продуцирующих

H_2S. В целом, эти результаты свидетельствуют о том, что добавление таурина в больших дозах усугубляет дисбиоз кишечника у мышей, получавших алкоголь, способствуя чрезмерному размножению бактерий, продуцирующих H_2S. Этот микробный сдвиг, вероятно, является причиной повышенного окислительного стресса и дисфункции кишечного барьера, наблюдаемых у мышей, получавших алкоголь с добавлением таурина.

В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что длительное добавление таурина нарушает метаболизм липидов в печени, способствует накоплению липидов в печени и представляет потенциальные метаболические риски.

Существование оси кишечник-печень предполагает значимое воздействие метаболитов кишечника, как поступающих извне, так и продуцируемых микробиотой на метаболизм в печени. Большие дозы таурина позволяют этому соединению проникать в толстый кишечник и взаимодействовать с микробиотой. С другой стороны, абсорбируемый в верхних отделах кишечника таурин, конъюгируется с желчными кислотами и после секреции из желчного пузыря также поступает в просвет, где происходит процесс деконъюгации и высвобождение свободного таурина, метаболизируемого в последующем микробиотой до H_2S и других серосодержащих метаболитов. Поэтому, важнейшее место в модуляции обмена веществ в печени занимают желчные кислоты, секретируемые в просвет кишечника и, в последующем, подвергающиеся энтерогепатической циркуляции или после модификации микробами, экскретируемые с фекалиями. Деконъюгация конъюгированных с таурином желчных кислот, опосредованная микробиотой, является основным источником эндогенного таурина в желудочно-кишечном тракте [11].

Бактерии, археи, вирусы и грибы в сумме составляют триллионы микроорганизмов, населяющих пищеварительную систему. Состав микробных сообществ зависит от множества факторов, включая пол, способ рождения, перенесенные заболевания и географическое местоположение. Однако состав меняется с возрастом, под воздействием факторов окружающей среды, патогенов, лекарств и изменений образа жизни. Помимо внешних факторов, метаболиты, вырабатываемые микробиотой, влияют на кишечную флору, модулируя ее состав, ограничивая численность популяции и защищая от патогенов за счет выработки антибактериальных факторов, например, вторичных желчных кислот (ВЖК). ВЖК, а также другие сигнальные молекулы, продуцируемые бактериями или активируемые ими, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, нейротрансмиттеры, гормоны, лиганды для рецепторов хозяина и модуляторы метаболизма, развивались на протяжении столетий симбиоза, обеспечивая постоянную связь между обитающими в кишечнике бактериями и хозяином. Дисбиоз и снижение бактериального разнообразия коррелируют с множеством заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, атопическую экзему, целиакию, ожирение, артериальную ригидность, волчанку, заболевания печени, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, псориаз, ревматоидный артрит и диабет 1 и 2 типа. Желчные кислоты (ЖК) представляют собой группу производных холестерина различной структуры и с амфифильными свойствами.

Первичными ЖК у человека являются хенодезоксихолевая кислота (ХДХК) и холевая кислота (ХК), тогда как у грызунов дополнительно вырабатываются мурихолевые кислоты (α-МХК и β-МХК), а также урсодезоксихолевая кислота (УДХК). У человека УДХК является вторичной ЖК.

Синтез ЖК включает 17 ферментов, расположенных в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, цитозоле и пероксисомах гепатоцитов. Классический путь, также известный как нейтральный, инициируется лимитирующим ферментом CYP7A1, который 7α-гидроксилирует холестерин, за которым следуют стерол-12α-гидроксилаза (CYP8B1) и стерол-27-гидроксилаза (CYP27A1), что приводит к образованию ХДХК и ХК, соответственно. Альтернативный путь, также называемый кислым, инициируется стерол-27-гидроксилазой (CYP27A1), холестерин-24-гидроксилазой (CYP46A1) и холестерин-25-гидроксилазой (CYP3A4), за которым следует оксистерол-7α-гидроксилаза (CYP7B1), и преимущественно генерирует ХДХК. В печени человека классический путь является преобладающим и составляет 90% продукции желчных кислот в печени. В то время как у новорожденных, до установления классического пути, большую часть желчных кислот генерирует альтернативный путь.

После образования желчные кислоты могут подвергаться конъюгации (N-ацил-амидированию) С-24 с образованием солей желчи. Конъюгация с таурином или глицином увеличивает полярность и растворимость в воде и, следовательно, влияет на подвижность желчных кислот, так что пассивный транспорт ограничивается, а транспортеры контролируют реабсорбцию желчных кислот. Конъюгация изменяет свойства желчных кислот, снижая их значение *pKa* примерно до пяти, что делает их почти полностью ионизированными при физиологическом *pH* и растворимыми в широком диапазоне ионной силы, концентрации кальция и значений *pH*. Мицеллы конъюгированных желчных кислот могут связывать ионы кальция и тем самым уменьшать осаждение кальция и образование желчных камней. Что наиболее важно, благодаря своей двойственной природе, конъюгированные желчные кислоты могут действовать как эффективные эмульгаторы, способствующие всасыванию липидов. У мышей 95% желчных кислот конъюгированы с таурином, тогда как у людей 70% конъюгированы с глицином и 30% с таурином. Однако диета влияет на эти значения. В результате соотношение гликоконъюгатов к тауроконъюгатам у людей может изменяться до 9:1 у сельских африканских женщин или до 0,1:1 при добавлении таурина. Диета с высоким содержанием жиров повышает уровень конъюгатов таурина с желчными кислотами. Для сравнения, внутрижелудочное введение 250 мг таурина у людей увеличивает конъюгацию таурина с желчными кислотами на 2,5–10% в течение 2,5 часов. Помимо таурина и глицина, желчные кислоты могут также амидироваться с другими аминокислотами, включая лейцин или лизин, но эти конъюгаты быстро гидролизуются панкреатическими карбоксипептидазами [13].

Желчные кислоты участвуют в различных физиологических процессах благодаря своей комбинированной сигнальной, детергентной и антимикробной

активности. Желчные кислоты являются одним из механизмов, посредством которого организм подавляет колонизацию микроорганизмов и предотвращает чрезмерное их размножение в желудочно-кишечном тракте. Поэтому снижение секреции желчных кислот или обструкция желчного потока связаны с чрезмерным ростом бактерий, воспалением и повреждением слизистой оболочки. Различные модификации желчных кислот изменяют их воздействие на микробиоту. Желчные кислоты, особенно гидрофобные, действуют как мощные антимикробные агенты. Желчные кислоты оказывают свое токсическое воздействие на клеточные мембраны, влияя на фосфолипиды и мембранные белки, может усиливаться или ослабляться в зависимости от условий окружающей среды.

Помимо воздействия на клеточную мембрану, желчные кислоты вызывают образование вторичной структуры в РНК, приводят к повреждению ДНК и активируют ферменты, участвующие в репарации ДНК, как в бактериальных, так и в клетках млекопитающих. Детергентное действие желчи может также изменять конформацию белков, приводя к нарушению фолдинга или денатурации. Кроме того, желчные кислоты могут вызывать окислительный стресс, генерируя свободные радикалы, запуская реакцию окислительного стресса в *E. coli* или действуя как хелатирующий агент, снижая внутриклеточные концентрации кальция и железа. Помимо прямого антимикробного действия, желчные кислоты оказывают косвенное воздействие через активность фарнезоидный рецептор (FXR). FXR стимулирует экспрессию генов, участвующих в энтеропротекции, включая антимикробные агенты (например, iNOS и IL-18) и ангиогенин, который действует как часть реакции острой фазы на инфекцию и обладает мощным антибактериальным и противогрибковым действием [17].

Грамположительные бактерии гораздо более чувствительны к низким концентрациям ЖК, чем грамотрицательные бактерии. Увеличение выработки желчных кислот, вызванное диетой с высоким содержанием насыщенных жиров, может привести к обогащению устойчивых к желчным кислотам таксонов из семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae,* а также родов *Bacteroides* и *Bilophila*, которые ранее ассоциировались с воспалением у хозяина. Несколько штаммов, включая *Campylobacter, Salmonellae* и *E. coli,* также считаются устойчивыми к желчи и способны колонизировать желчный пузырь. В целом, высокие уровни и различные типы желчных кислот могут способствовать отбору устойчивой к желчным кислотам кишечной микробиоты, подавляя при этом рост более чувствительных организмов.

Синтез и конъюгация таурина также регулируются микробами. В печени безмикробных мышей экспрессия гена *TauT* и фермента цистеиносульфинатдекарбоксилазы, ограничивающего скорость синтеза таурина, повышена, вероятно, для компенсации резко сниженного уровня таурина. Поэтому, в печени безмикробных мышей наиболее распространены конъюгированные с таурином желчные кислоты [5].

Центральная роль микробиоты связана с ее способностью подвергать первичные желчные кислоты широкому спектру модификаций, тем самым

генерируя вторичные желчные кислоты. Основные реакции, катализируемые кишечными бактериями, включают превращение холевой кислоты в дезоксихолевую и хенодезоксихолевую в литохолевую кислоту под действием 7α-дегидроксилазы. Активность 7α-дегидроксилазы в основном связана с кишечными видами рода *Clostridium*, включая *C. Scindens, C. hiranonis, C. Hylemonae* (кластер *Clostridium XVIa*) и *C. sordelli* (кластер *Clostridium XI*), а также с эубактериями, принадлежащими к *Firmicutes* [2].

Микробный метаболизм желчных кислот приводит к увеличению разнообразия, изменению способности желчных кислот пересекать биологические мембраны путем пассивной диффузии и гидрофобности. Гидрофобность связана с усилением связывания с мембранными липидами и увеличением токсического и метаболического воздействия на организм хозяина. Диета западного типа, диетическое или генетическое ожирение вызывают изменения кишечной микробиоты, что приводит к повышению уровня вторичных желчных кислот. Их увеличения связаны с канцерогенезом, причем механизмы включают селективное давление для появления мутантов колоноцитов, устойчивых к апоптозу (например, через потерю p53). Кроме того, они способствует развитию гепатоцеллюлярной карциномы [3].

В отличие от дезоксихолевой и литохолевой кислот, урсодезоксихолевая кислота оказывает защитное действие на кишечник. Она предотвращает воспаление кишечника, способствуя барьерной функции, ингибируя апоптоз эпителиальных клеток и высвобождая фактор некроза опухоли *(TNFα),* интерлейкины *IL-1β* и *IL-6.* УДХК одобрена для применения при растворении желчных камней и, благодаря своей способности увеличивать биосинтез желчных кислот, при лечении первичного билиарного холангита. Более того, применение УДХК противодействует апоптотическим и опухолестимулирующим эффектам дезоксихолевой кислоты. Тауриновый конъюгат УДХК также защищает от холестаза и некроза гепатоцитов, вызванных более гидрофобными желчными кислотами. Однако при высоких дозах (28–30 мг/кг/день) длительное применение УДХК приводит к повышению риска колоректального рака у пациентов с язвенным колитом и первичным склерозирующим холангитом [3].

В этой связи важно отметить, что низкие дозы таурина, вводимые в качестве добавки, смягчила вызванное алкоголем поражение печени. в отличие от больших количеств, низкие дозы таурина не подавляют синтез таурина *de novo* в печени и, напротив, увеличивают более существенно уровни тауро-желчных кислот. Кроме того, например, добавление 0,2 г/кг таурина подавляло печеночный липогенез [13].

Таким образом, негативные эффекты высоких доз таурина могут быть связаны с изменениями в метаболизме таурина. Исследования показывают, что очевидное несоответствие между системным и печеночным уровнями таурина отражает различия в компартментальной регуляции и метаболизме таурина в печени, а не реакцию на дозу. Уровень таурина в сыворотке крови представляет собой циркулирующий пул, на который сильно влияют кишечная абсорбция и почечный клиренс [10]. В отличие от этого, уровень таурина

в печени отражает внутриклеточный пул свободного таурина, который строго регулируется и не хранится в больших количествах в гепатоцитах. Более того, в печени таурин быстро используется для конъюгации желчных кислот и билиарной секреции, а не для накопления. Прием высоких доз таурина связан с изменениями в печеночных механизмах, участвующих в гомеостазе таурина, что может совпадать с более широкими метаболическими изменениями. Отдельные ферменты биосинтеза таурина, участвует в регуляции иных метаболических путей. Так, избыточная экспрессия цистеино-сульфинаддекарбоксилазы ослабляет накопление липидов в печени, вызванное диетой с высоким содержанием жиров. Добавки таурина изменяют метаболизм ЖК. Сигнальный путь фарнезоидного рецептора сильно компартментализован вдоль оси кишечник-печень, и кишечный рецептор особенно чувствителен к изменениям состава ЖК, конъюгации и микробного метаболизма.

Алкоголь и таурин преимущественно нарушают активацию FXR в кишечнике, не подавляя при этом в целом сигнализацию FXR в печени. Нарушение барьерной функции кишечника, вызванное алкоголем, повышает проницаемость кишечника, способствуя перемещению микробов и микробных продуктов в портальное кровообращение, что активирует воспаление печени и усугубляет повреждение печени. Высокие дозы таурина усугубляют дисбиоз кишечника и перемещение бактерий. Повышенный уровень H_2S в кишечнике создает в кишечнике среду, благоприятствующую микробным популяциям, связанным с окислительным стрессом и нарушением проницаемости кишечника. Хотя таурин может усиливать энергетический метаболизм через ЦТК, он одновременно подавляет окисление жирных кислот, что приводит к накоплению липидов в печени, что, вероятно, способствует усугублению стеатоза печени [7, 11].

В заключение, экспериментальные исследования указывают на дозозависимый эффект таурина на алкоголь-индуцированное поражение печени. В то время как низкие дозы таурина, по-видимому, оказывают благоприятное воздействие, способствуя окислению жирных кислот и поддержанию гомеостаза желчных кислот, высокие дозы таурина нарушают метаболический баланс, снижая синтез таурина в печени и конъюгацию желчных кислот, усугубляют дисбиоз кишечника и ослабляют барьерную функцию кишечника, в конечном итоге ухудшая поражение печени. Эти результаты подчеркивают важность тщательного рассмотрения дозировки таурина в контексте заболеваний печени и предполагают, что, хотя таурин может обладать терапевтическим потенциалом, чрезмерное его применение может быть вредным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acharjee, A. Taurine as a biomarker for aging: A new avenue for translational research / A. Acharjee // Adv Biomark Sci Technol. – 2023. – Vol. 5. – P. 86–88.

2. Bile acid–gut microbiota axis in inflammatory bowel disease: from bench to bedside / M. Yang, Y. Gu, L. Li [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 3143.

3. Duszka, K. Versatile Triad Alliance: Bile Acid, Taurine and Microbiota / K. Duszka // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 15. – P. 2337.

4. Effect of taurine on ethanol-induced oxidative stress in mouse liver and kidney / Z. Goc, E. Kapusta, G. Formicki [et al.] // Chin J Physiol. – 2019. – Vol. 62. – P. 148–156.

5. Guzior, D. V. Review: microbial transformations of human bile acids / D. V. Guzior, R. A. Quinn // Microbiome. – 2021. – Vol. 9. – P. 140.

6. McGaunn, J. Taurine linked with healthy aging / J. McGaunn, J. A. Baur // Science. – 2023. – Vol. 380, № 6649. – P. 1010-1011.

7. New kids on the block: bile salt conjugates of microbial origin / Ü. Ay, M. Leníček, A. Classen, S. Damink [et al.] // Metabolites. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 176.

8. Pei, J. High-dose taurine supplementation exacerbates alcohol-associated liver disease by inducing gut microbiota dysbiosis and bile acid dysregulation in mice / J. Pei, L. Chen, R. Pushparaj // Gastroenterology. – 2026. – Vol. 4, № 1. – P. e100321.

9. Preventive or Curative Administration of Taurine Regulates Lipid Metabolism in the Liver of Rats with Alcoholic Liver Disease / R. Tang, Q. Yang, S. Lin [et al.] //Adv Exp Med Biol. – 2019. – Vol. 1155. – P. 119–131.

10. Regulation of gut microbiota-bile acids axis by probiotics in inflammatory bowel disease / L. Li, T. Liu, Y. Gu, X. Wang [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 974305.

11. Shi, T. Long-term supplementation of taurine induces hepatic steatosis and disrupts bile acid homeostasis in male mice / T. Shi, S.Y. Zhang // Toxicol Lett. – 2025. – Vol. 414. – P. 111778.

12. Taurine accelerates alcohol and fat metabolism of rats with alcoholic Fatty liver disease / G. Wu, R. Tang, J. Yang [et al.] //Adv Exp Med Biol. – 2015. – 803. – P. 793–805.

13. Taurine deficiency as a driver of aging / P. Singh, K. Gollapalli, S. Mangiola, D. Schranner // Science. – 2023. – Vol. 380, № 6649. – P. eabn9257.

14. Taurine prevents ethanol-induced apoptosis mediated by mitochondrial or death receptor pathways in liver cells / G. Wu, J. Yang, H. Lv [et al.] //Amino Acids. – 2018. – Vol. 50. – P. 863–875.

15. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats / X. Chen, B.M. Sebastian, H. Tang, [et al.] //Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 1554–1562.

16. Vivekanandarajah, A. Acute hepatitis in a woman following excessive ingestion of an energy drink: a case report / A. Vivekanandarajah, S. Ni, A. Waked // J Med Case Rep. – 2011. – Vol. 5. – P. 227.

17. Xu, M.The dual role of taurine in cancer and immune metabolism / M. Xu, Y. Yu, C. Cao // Trends Endocrinol Metab. – 2025. – Vol. 36, № 10. – P. 878-881.

БАКТЕРИИ И МЕТАБОЛИЗМ: БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ (ОБЗОР)

Шейбак В.М., Горецкая М.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Во время колонизации бактерии сталкиваются с различными условиями окружающей среды. Каждая ниша хозяина представляет собой микросреду с различиями в доступности питательных веществ, защитных механизмах и конкурирующей микробиоте. Поскольку приходится конкурировать с другими микроорганизмами за ресурсы, регуляция метаболизма у бактерий является ключом к установлению колонизации и инфекции. Ведущими являются факторы внешней среды, которые осуществляют контроль метаболизма бактерий, а также патогенности [17]. Для успешной колонизации хозяина важно, чтобы «затраты» на репликацию бактерий были как можно ниже. Очевидно, что ауксотрофы могут дольше сохраняться в организме хозяина, поскольку биосинтез аминокислот и других органических соединений очень ресурсозатратен. Поскольку доступность аминокислот чрезвычайно важна транспортеры аминокислот имеют решающее значение для репликации. С другой стороны, чтобы выжить и интегрироваться в смешанные микробные сообщества, бактерии генерируют различные внеклеточные факторы. Они должны реагировать на ингибирующие молекулы, синтезируемые другими бактериями, такие как бактериоцины или токсины, конкурировать за места адгезии и дополнительно уклоняться от защитных механизмов хозяина [11].

Образование биопленок представляет собой важную метаболически обусловленную стратегию выживания бактерий. Биопленки представляют собой сообщества бактерий, прикрепленных к поверхности и окруженных слоем внеклеточных полимерных веществ (ВПВ). ВПВ в основном состоят из внеклеточной ДНК и полисахаридов. Хотя могут образовываться межклеточные пустоты, переносящие питательные вещества и кислород во внутренние слои биопленки, общий транспорт питательных веществ и кислорода ограничивается ВПВ. Бактерии, расположенные ближе к поверхности биопленки, получают больше питательных веществ и кислорода, тогда как бактерии, расположенные ближе к основанию, имеют ограниченный доступ к обоим веществам и, следовательно, проявляют повышенную устойчивость к антибиотикам. Совместный рост в смешанных биопленках делает важным кооперативное поведение бактерий, что может способствовать установлению и поддержанию инфекции in vivo [9]. Однако образование биопленок приводит к снижению патогенности, что отражается в торможении метаболизма и экспрессии генов вирулентности, а также в ингибировании эффективности действия бактериальных токсинов, поскольку они задерживаются во внеклеточном матриксе [14]. В то время как анаэробные бактерии растут в ядре бактериального сообщества, аэробные и факультативно-аэробные таксоны обитают по периферии. Эти сообщества микроорганизмов

используют общие питательные вещества, продуцируют различные метаболиты, а значит потребители и производители локализуются близко друг к другу. Взаимодействие посредством химических сигналов называется кворум-сенсингом (QS). Многие значимые бактериальные патогены, такие как Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Salmonella typhimurium и Vibrio cholerae, используют клеточную коммуникацию QS для регулирования экспрессии многочисленных факторов вирулентности и связанных с ними поведенческих реакций. Использование сигнализации посредством индола, широко распространено. Индол может восприниматься популяцией клеток, активировать пути окислительного стресса через периплазматические или мембранные компоненты, индуцировать экспрессию генов и, таким образом, способствовать формированию устойчивости биопленки. Так, кишечный патоген Salmonella typhimurium повышает свою устойчивость к антибиотикам в ответ на индол. После воздействия антибиотиков в биопленках увеличивается количество метаболически неактивных персистирующих клеток. Частота и эффективность конъюгации между членами биопленки увеличиваются, что позволяет генам, обеспечивающим устойчивость, быстро увеличиваться в численности. В биопленках усиливается механизм кворумного зондирования. Это может привести к перестройке метаболических путей, включая импорт глюкозы, пентозофосфатный путь и синтез нуклеотидов. Эти изменения могут повысить устойчивость к антибиотикам.

Тесная связь между метаболизмом и вирулентностью отражена и в организации генома. Патогенность бактерий часто связана с уменьшением размера генома (но это не является абсолютным критерием). Эндосимбионты или мутуалисты часто теряют свои метаболические гены, поскольку они в значительной степени полагаются на снабжение питательными веществами хозяина. Однако, у Streptococcus suis уменьшенный размер генома вирулентных штаммов не связан с потерей метаболических генов. Напротив, патогенные штаммы S. suis имеют даже больше метаболических генов, чем комменсальные [8].

Патогены часто комбинируют регуляцию экспрессии метаболических генов и генов вирулентности, поскольку это экономит энергию. Так, в зависимости от среды хозяина синтез капсулы либо усиливается, чтобы действовать в качестве защиты от иммунной системы хозяина, например, в кровотоке, либо снижается, чтобы облегчить прикрепление к эпителиальным барьерам и последующую инвазию в ткани. Поскольку капсула является одним из основных факторов, обеспечивающих колонизацию, инвазию и устойчивость к защитным механизмам хозяина, ее образование имеет первостепенное значение для установления инфекции [18].

Персистирующие бактерии – это нерастущие или медленно растущие бактерии (минимальная активность метаболизма), способные продолжать выживать в условиях «стресса», например, при воздействии антибиотиков, активных форм кислорода, кислой среды или голодании. После устранения «стресса» персистирующие бактерии могут продолжать расти и оставаться чувствительными к тому же «стрессу». Фенотип персистирующих клеток был

впервые отмечен в 1942 г, когда было обнаружено, что пенициллин не полностью лизировал культуру золотистого стафилококка (1% популяции остался неповрежденной). Выжившая субпопуляция была названа «персистирующими клетками» еще в 1944 году. Персистирующие клетки находятся в состоянии покоя, не являются мутантами, но приобретают устойчивость к антибиотикам благодаря этому состоянию покоя.

Фенотип персистирующих клеток является повсеместным и хорошо описан у многих бактерий, таких как Escherichia coli, P. aeruginosa и S. aureus. Персистирующее состояние возникает не только после воздействия антибиотиков, но и при дефиците питательных веществ. Персистенты образуются повсюду, поскольку все бактериальные клетки в конечном итоге сталкиваются с дефицитом питательных веществ. Таким образом, можно утверждать, что персистирующее состояние является одним из наиболее фундаментальных бактериальных фенотипов. Механизмы восстановления клеток изучены лучше, чем механизмы их образования. Персистирующие клетки восстанавливаются мгновенно в богатой питательной среде и активируются в зависимости от содержания рибосом. Клетки могут восстанавливаться и путем нейтрализации действия токсинов в системах токсин/антитоксин. Следовательно, до сих пор неясно, какой путь задействован в активации персистирующих клеток в отношении восприятия питательных веществ. Персистирующие бактерии являются причиной хронических инфекций. В настоящее время в связи с широким применением имплантируемых устройств (кардиостенты, внутрипузырные катетеры, искусственные суставы) и увеличением числа пациентов с ослабленным иммунитетом (мальнутриция, химиотерапия рака или ВИЧ-инфекция), резко возросло число хронических инфекций, включая обусловленные образованием биопленки [6].

Фенотипическая гетерогенность бактерий включает метаболическое разнообразие. Бактерии в сообществе находятся в разных метаболических состояниях, включая метаболическое торможение (медленный метаболизм), то есть даже отдельные персистирующие бактерии обладают разными способностями к персистенции. Нерастущие (метаболически застойные) персистенты, индуцированные внешними факторами окружающей среды, называются персистентами I типа, например, те, которые образуются при культивировании бактерий в жидкой среде до стационарной фазы. Медленно растущие (медленно метаболизирующие) персистенты, спонтанно образующиеся не под действием внешних факторов, называются персистентами II типа, и эта группа бактерий будет продолжать медленно делиться и может вернуться к нормальному состоянию. Метаболическое состояние персистирующих организмов не является постоянным и зависит от изменения условий окружающей среды. В континууме персистенции существует иерархия уровней персистенции, где некоторые персистенты обладают сильной способностью к персистенции, которая называется глубокой персистенцией, в то время как другие персистенты обладают слабой способностью к персистенции, которая называется поверхностной персистенцией [19]. Кроме

того, персистирующие микроорганизмы с более глубоким уровнем персистенции могут быть жизнеспособными, но некультивируемыми [2], но могут быть реанимированы и расти в соответствующих условиях, например, при совместном культивировании с клетками хозяина. Состав питательных веществ, pH и состав газов в окружающей среде во время культивирования бактерий также могут влиять на образование персистирующих бактерий. Например, ограничение аминокислот приводит к снижению скорости роста бактерий и запускает стрессовые реакции, индуцирующие торможение метаболизма, что делает бактерицидные препараты неэффективными в уничтожении бактерий [7].

В процессе инфекции хозяина чувствительные к антибиотикам бактерии, персистирующие/толерантные бактерии и резистентные бактерии могут сосуществовать одновременно. Гены, связанные с формированием персистирующих бактерий, в основном связаны с энергетическим обменом, но не с определенным метаболическим путем. Системы трансляции и деградации белков существует почти у всех бактерий и играют важную роль в спасении поврежденных рибосом и деградации токсичных белков во время трансляции. Истощение АТФ является основной причиной образования белковых агрегатов, и белковые агрегации могут использоваться в качестве индикатора корреляции между деградацией белков и персистенцией бактерий [16].

В персистенции бактерий участвуют множественные токсин-антитоксиновые модули (ТА). ТА-модули включают гены токсинов и антитоксинов.

Токсины – это стабильные белки, участвующие в ингибировании репликации или трансляции у бактерий. При воздействии «стрессовых факторов» бактерии могут заставить токсины действовать, разрушая антитоксины. Активация ТА-модулей часто приводит к накоплению свободных токсинов, что может вызвать бактериостатическое ингибирование роста и устойчивость к антибиотикам.

Антитоксины ТА-модулей типа I представляют собой антисмысловые РНК, которые активируются ответом «SOS» и сигналом (p)ppGpp. Токсины типа II в основном, действуют как ингибиторы репликации и трансляции. Они препятствуют работе ДНК-гиразы, что приводит к ингибированию репликации ДНК. Они функционируют и как эндонуклеазы мРНК [3, 12], что нарушает процесс трансляции. Кроме того, некоторые токсины типа II, инактивируют глутамил-тРНК-синтетазу (GltX) или ацетилируют тРНК. Токсины типа I обычно представляют собой небольшие белки, которые встраиваются в бактериальные мембраны и образуют в них поры, вызывая потерю протонного потенциала и продукции АТФ. Таким образом, активация модулей ТА и накопление токсинов может быть причиной образования персистирующих клеток – состоянием, при котором субпопуляция бактерий переходит в спящее состояние и проявляет повышенную устойчивость к антибиотикам или другим стрессовым факторам [1].

Изменения в активности дыхательной цепи также могут вызывать изменения в уровнях персистенции бактерий. Аэробное дыхание у бактерий опосредуется НАДН. Инактивация НАДН-дегидрогеназы снижает уровень НАД+, протонный потенциал, повышая способность бактерий к персистенции. Активность АТФ-зависимых мишеней антибиотиков (ДНК-гираза, ДНК-топоизомераза, РНК-полимераза и др.) снижается с уменьшением уровня АТФ, и бактерии могут поддерживать лишь ограниченную физиологическую активность, а способность к персистенции повышается.

Все бактерии имеют механизмы спасения рибосом, поскольку без спасения все рибосомы истощались бы менее чем за одно поколение. Высокие концентрации цАМФ позволяют рибосомам переходить в состояние покоя и подготавливать клетку к условиям дефицита питательных веществ; однако высокие концентрации цАМФ фактически снижают персистенцию. Это происходит потому, что клетки с высокими концентрациями цАМФ лучше подготовлены к стрессу и имеют меньшую потребность в переходе в состояние покоя; то есть, более жизнеспособные клетки имеют значительно меньшую персистенцию. Сигнал окружающей среды передается рибосомам через вторичный метаболит цАМФ [13].

Механизм метаболизма пуринов при персистенции бактерий включает в себя энергетический обмен, образование белковых агресом и механизмы внутриклеточного оттока. Ингибирование метаболизма пуринов снижает мембранный потенциал, что повышает выживаемость бактерий при назначении антибиотиков [5].

Споры являются конечной стадией покоя бактерий, и L-аланин оживляет споры Bacillus subtilis. L-аланин или другая аминокислота может активировать персистирующие клетки E. coli. Исследуя все 20 аминокислот, обнаружили, что L-аланин активирует персистирующие клетки E. coli гораздо быстрее, чем другие аминокислоты. Аспартатдекарбоксилаза катализирует реакцию L-аспартата с образованием β-аланина; следовательно, она продуцирует β-аланин. Кроме того, персистирующие клетки активируются с помощью тех же сенсоров питательных веществ, которые они используют для хемотаксиса. После активации клетки быстро перемещаются к источникам питательных веществ, поскольку система хемотаксиса немедленно активируется.

Метаболизм аминокислот играет решающую роль в росте и выживании бактерий, включая персистентные бактерии. У персистентов метаболизм аминокислот часто изменяется для адаптации к стрессовым условиям. Например, в персистентных бактериях могут быть изменения в системах транспорта аминокислот, что позволяет им более эффективно получать аминокислоты из окружающей среды. Глутамат-зависимая система считается наиболее эффективным защитным механизмом, оберегающим клетки от воздействия низких значений pH. Глутамат и ГАМК повышают функциональность ферментов и защищают клетки от различных стрессовых факторов, таких как высокие температуры, циклы замораживания-оттаивания и высыхание. Глутамат поступает в энергетический обмен через ЦТК, тем самым способствуя устойчивости бактерий. Помимо глутамата, аргинин также

играет роль в персистенции бактерий. Продукты распада аргинина (аммиак), нейтрализуют кислую среду. Кроме того, было показано, что орнитин и полиамины повышают жизнеспособность и выживаемость клеток в условиях воздействия активных форм кислорода [4, 10].

Помимо «пассивной защиты» посредством покоя, персистирующие бактерии также могут для противодействия антибиотикам, усиливать активность оттока (эффлюкса), что является формой «активной защиты». Эффлюксные насосы – это тип мембранных белков, которые могут активно выкачивать лекарства из бактериальных клеток, снижая концентрацию антибиотиков внутри клеток и, следовательно, их эффективность [15]. В условиях стресса метилирование ДНК и/или РНК клеток регулирует глобальные паттерны экспрессии генов, способствуя переходу бактерий в состояние покоя. Когда персистенты выходят из состояния покоя, некоторые эпигенетические признаки, способствующие персистенции, могут сохраняться в нескольких клетках как наследуемая «память», которая управляет эволюционными путями, тем самым увеличивая частоту образования или выживания персистентов.

Метаболизм участвует практически во всех аспектах реакции бактерий на антибиотики. Более глубокое понимание этих взаимосвязей поможет выявить новые стратегии борьбы с устойчивостью к антибиотикам и/или максимизировать эффективность антибиотиков. В случае биопленок более глубокое понимание роли метаболизма открыло новые терапевтические перспективы. Например, исследования показывают, что ограничение питательных веществ в биопленках повышает толерантность к антибиотикам либо за счет SOS-реакции, либо за счет строгих реакций. Эти исследования предполагают, что стимулирование метаболической активности посредством добавления питательных веществ может ограничивать как толерантность, так и резистентность.

Использование таких метаболитов, как аминокислоты, промежуточные метаболиты ЦТК и нуклеотиды, может восстановить метаболизм персистеров, а значит и эффективность антибиотиков. Могут быть разработаны и другие агенты, усиливающие бактериальный метаболизм. Специфическая микробиомная среда может модулировать как активность антибиотиков, так и поведение патогенов. Исследования показали, что сам кишечный микробиом может служить резервуаром для выявления новых патоген-специфических терапевтических средств, адаптированных к уникальным метаболическим условиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antibacterial nanoagents: an emerging arsenal against bacterial persisters / Y. Hu, D. Yang, L.Yuwen [et al.] // Front Microbiol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1688413.

2. Ayrapetyan, M. Relationship between the viable but nonculturable state and antibiotic persister cells / M. Ayrapetyan, T. Williams, J. D. Oliver // J. Bacteriol. – 2018. – Vol. 200. – P. 1110–1128.

3. Bacterial toxin-antitoxin modules: classification, functions, and association with persistence / G. Singh, M. Yadav, C. Ghosh, J. S. Rathore // Curr. Res. Micro. Sci. – 2021. – Vol. 2. – P. 100047.

4. Biase, D. Glutamate decarboxylase-dependent acid resistance in orally acquired bacteria: function, distribution and biomedical implications of the gadBC operon / D. Biase, E. Pennacchietti // Mol. Microbiol. – 2012. – Vol. 86. – P. 770–786.

5. Conlon, B. P. Persister formation in Staphylococcus aureus is associated with ATP depletion / B. P. Conlon // Nat. Microbiol. – 2016. – Vol. 1. – P. 16051.

6. Davidson, D. J. Implant materials and prosthetic joint infection: the battle with the biofilm / D. J. Davidson, D. Spratt, A. D. Liddle // EFORT Open Rev. – 2019. – Vol. 4. – P. 633–639.

7. Delineation of a bacterial starvation stress response network which can mediate antibiotic tolerance development / D. K. Fung, E. W. Chan, M. L. Chin [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54. – P. 1082–1093.

8. Genome Reduction Is Associated with Bacterial Pathogenicity across Different Scales of Temporal and Ecological Divergence / G. G. R. Murray, J. Charlesworth, E. L. Miller [et al.] // Mol. Biol. Evol. – 2021. – Vol. 38. – P. 1570–1579.

9. In vitro Mixed Biofilm of Streptococcus suis and Actinobacillus pleuropneumoniae Impacts Antibiotic Susceptibility and Modulates Virulence Factor Gene Expression / Y. Wang, S. Gong, X. Dong [et al.] // Front. Microbiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 507.

10. Lindgren, J. K. Arginine deiminase in Staphylococcus epidermidis functions to augment biofilm maturation through pH homeostasis / J. K. Lindgren // J. Bacteriol. – 2014. – Vol. 196. – P. 2277–2289.

11. Nobbs, A. H. Generic determinants of Streptococcus colonization and infection / A. H. Nobbs, H. F. Jenkinson, D. B. Everett // Infect. Genet. Evol. – 2015. – Vol. 33. – P. 361–370.

12. Page, R. Toxin-antitoxin systems in bacterial growth arrest and persistence / R. Page, W. Peti // Nat. Chem. Biol. – 2016. – Vol. 12. – P. 208–214.

13. Persister Cells Resuscitate Using Membrane Sensors that Activate Chemotaxis, Lower cAMP Levels, and Revive Ribosomes / R. Yamasaki, S. Song, M. J. Benedik, T. K. Wood // iScience. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 100792.

14. Reduced virulence is an important characteristic of biofilm infection of Streptococcus suis / Y. Wang, W. Zhang, Z. Wu [et al.] // FEMS Microbiol. Lett. – 2011. – Vol. 316. – P. 36–43.

15. Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors / A. Gaurav, P. Bakht, M. Saini [et al.] // Microbiology (Reading). – 2023. – Vol. 169, № 5. – P. 001333.

16. Song, Y. Metabolite-driven reprogramming of bacterial persisters: Mechanisms and therapeutic opportunities for overcoming antibiotic tolerance / Y. Song, Z. Ye, Y. Wang // Drug Resist Updat. – 2026. – Vol. 84. – P. 101322.

17. The role of bacterial metabolism in antimicrobial resistance / M. Ahmad, S.V. Aduru, R. P. Smith [et al.] // Nat Rev Microbiol. – 2025. – Vol. 23, № 7. – P. 439–454.

18. Virulence factors involved in the pathogenesis of the infection caused by the swine pathogen and zoonotic agent Streptococcus suis / N. Fittipaldi, M. Segura, D. Grenier [et al.] // Future Microbiol. – 2012. – Vol. 7. – P. 259–279.

19. Zhang, Y. Persisters, persistent infections and the Yin-Yang model / Y. Zhang // Emerg. Microbes Infect. – 2014. – Vol. 3. – P. e3.

ВИРУСЫ И МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТКИ (ОБЗОР)

Шейбак В.М., Горецкая М.В.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Вирусы – наиболее многочисленные и распространенные биологические организмы в мире, обладающие огромным разнообразием генетического материала и способностью инфицировать различные виды. В результате коэволюции вирусы разработали различные механизмы для облегчения вирусной репликации [11]. Один из этих механизмов основан на манипулировании метаболизмом хозяина путем нарушения критически важных метаболических путей и воздействия на основные регуляторные белки метаболизма. Сигнальные пути, регулирующие метаболические потоки, являются основными процессами принятия решений, координируют клеточную сигнализацию; транскрипцию генов, а точная модуляция этих путей жизненно важна для организмов. Вирусы эволюционировали в своем воздействии на эти пути, развивая способности изменять метаболизм.

Вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами и, очевидно, что их размножение полностью зависит от интенсивности синтеза вирусных компонентов, таких как нуклеиновые кислоты, белки и компоненты мембран клеткой.

Большинство вирусов состоят из одноцепочечной РНК или двухцепочечной ДНК, геном которых окружен либо капсидными белками (безоболочечные вирусы), либо капсидными белками и липидно-белковой мембраной (оболочечные вирусы). После прикрепления к клетке-хозяину вирусы интернализуются с помощью клатрин-опосредованного эндоцитоза или микропиноцитоза и впоследствии выходят из эндосомальной вакуоли в цитозоль. Вирусный геном высвобождается и затем транспортируется в клеточные компартменты, где происходит репликация вируса: ДНК-вирусы и некоторые РНК-вирусы (например, вирус гриппа) проникают в ядро, тогда как большинство РНК-вирусов реплицируются в цитозоле. После синтеза вирусного генома и капсидных белков, которые собираются в новые вирусные частицы (вирионы), инициируется сложный процесс высвобождения/выхода из клетки-хозяина: оболочечные вирусы выходят путем почкования или

экзоцитоза, тогда как большинство безоболочечных вирусов высвобождается путем лизиса клетки-хозяина [3].

Репликация вируса зависит от активности метаболизма и способности клетки-хозяина обеспечивать необходимые низкомолекулярные метаболиты: нуклеотиды, аминокислоты, жирные кислоты/липиды и АТФ. Большинство вирусов кодируют белки, позволяющие им манипулировать метаболизмом клетки, чтобы реализовать биосинтетические потребности посредством «провирусных метаболических изменений». С другой стороны, клетки-хозяева, напротив, разработали метаболические стратегии, которые ингибируют репликацию вируса посредством «противовирусных метаболических изменений» [10]. Чтобы обеспечить репликацию вирусов необходимым количеством субстратов в течение длительного периода времени, клетка-хозяин должна соответствовать как минимум двум важным требованиям:

1) обладать необходимыми переносчиками (транспортерами) питательных веществ (особенно глюкозы и глутамина) и активированными катаболическими/анаболическими путями;

2) способностью блокировать апоптоз, несмотря на программы стресса, которые могут быть вызваны инфекцией.

Однако эти метаболические условия в ряде ситуаций не применимы к клеткам-хозяевам, с которыми вирусы сталкиваются во время инфекций *in vivo*. Большинство таких клеток представляют собой терминально дифференцированные клетки, находящиеся в состоянии стабильного метаболизма, т. е. проявляющие низкую катаболическую и анаболическую активность. Другие возможные клетки-хозяева могут находиться в метаболически активированном состоянии, которое, однако, неблагоприятно для пролиферации большинства внутриклеточных бактериальных патогенов. Среди клеток иммунной системы исключения, по-видимому, составляют лимфоциты, особенно $CD4^+$ *T*-клетки и *B*-клетки, а также альтернативно активированные *M2*-макрофаги. Активированный метаболизм этих иммунных клеток обеспечивает эффективную репликацию некоторых вирусов (например, ВИЧ, в $CD4^+$ *T*-клетках и вируса Эпштейна-Барр в *B*-клетках) [2].

Большинство непролиферирующих, терминально дифференцированных клеток млекопитающих, которые могут выступать в качестве потенциальных клеток-хозяев для вирусов, при низких уровнях факторов роста находятся в метаболически стабильном состоянии. В этих условиях клетки принимают в основном катаболический метаболизм, при котором глюкоза расщепляется до пирувата и окисляется большей частью до CO_2. Анаболическая активность в этих условиях очень низкая. Повышенные концентрации факторов роста, активация (прото)онкогенов или ингибирование опухолевых супрессоров перепрограммируют клеточный метаболизм в сторону более выраженного анаболического режима, который имеет решающее значение для роста и пролиферации клеток. Подобная метаболическая программа включает повышенный транспорт нутриентов (в основном глюкозы, часто в сочетании с увеличением потребления глутамина) и увеличение потока глюкозы через гликолитический и пентозофосфатный пути, обеспечивая предшественники для

биосинтеза аминокислот и нуклеотидов, а также НАДФН. В отличие от покоящихся клеток, активированные клетки продуцируют АТФ в основном за счет субстратного фосфорилирования и в меньшей степени за счет окислительного фосфорилирования. В условиях «аэробного гликолиза» (также известного как «эффект Варбурга») большая часть пирувата превращается в лактат, который регенерирует НАД, необходимый для продолжения окисления глюкозы [8].

Регулирующие метаболизм факторы и пути могут взаимодействовать и функционально влиять друг на друга. Очевидно, что регуляторные факторы и пути, контролирующие потоки углерода и энергии, а также экспрессию и/или активность ключевых метаболических ферментов, представляют собой первоочередные мишени для вирусных эффекторных (неструктурных) белков. Ключевые промежуточные продукты катаболических путей и (изо)ферменты также выполняют важные регуляторные функции для базовых метаболических процессов (особенно тех, которые участвуют в защите хозяина), например:

- ✓ гликолитический фермент гексокиназа 1 взаимодействует с инфламмасомой, тем самым активирует каспазу 1, которая генерирует провоспалительные интерлейкины (*IL) IL-1β* и *IL-8* из соответствующих процитокинов;
- ✓ фермент гликолиза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа связывается с мРНК, кодирующей интерферон-*γ (IFN-γ),* и ингибирует его синтез. После индукции гликолиза глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа высвобождается из этого комплекса и используется в гликолизе, одновременно позволяя осуществлять трансляцию мРНК *IFN-γ;*
- ✓ изофермент пируваткиназы 2, индуцируемый усиленным гликолизом, замедляет гликолитический поток в пируват, что приводит к накоплению промежуточных продуктов гликолиза, необходимых для иных биосинтетических путей;
- ✓ ключевым регулятором пентозофосфатного пути является углеводный киназоподобный белок, обладающий седогептулозокиназной активностью. Индукция этого фермента (в *M2*-макрофагах) ограничивает поток через пентозофосфатный путь.

В одних клетках один и тот же вирус может осуществлять эффективную литическую инфекцию, производя большое количество вирусного потомства, тогда как в других клетках он может проявлять длительную, в конечном счете, пожизненную персистенцию (бессимптомная латентная инфекция) или персистенцию с рецидивирующей симптоматической инфекцией (хроническая инфекция). Очевидно, что синтез большого количества вирионов потребует существенно большей степени активации метаболизма в клетках-хозяевах [5].

Вирусы используют разные стратегии для удовлетворения этих метаболических потребностей, но большинство вирусов на определенном этапе своего цикла репликации взаимодействуют с сигнальными механизмами, для торможения гибели клеток-хозяев и/или модуляции клеточного метаболизма. Один из таких этапов контролирует АМФ-активируемая протеинкиназа (AMPK), активность которой зависит от энергетического статуса клетки

и которая, вследствие этого, является центральным регулятором энергетического обмена. Существуют и другие механизмы регуляции, особенно это относится к онкогенным ДНК-содержащим вирусам, которые связаны с активацией клеточных (прото)онкогенов (например, *Myc*) или инактивацией опухолевых супрессоров (например, *p53*). На репликацию некоторых ДНК- и РНК-вирусов оказывает влияние стабилизация гипоксия-индуцируемого фактора-*1α (HIF-1α)*.

Аутофагия – это конститутивный клеточный процесс деградации, необходимый для поддержания гомеостаза и обновления отработанных органелл и агрегированных белков. Для некоторых вирусов этот процесс может носить противовирусный характер, разрушая вирусные белки или сами вирионы. Для многих других вирусов индукция аутофагического процесса приносит пользу и способствует репликации вируса. Большинство вирусов блокируют аутофагическую деградацию, которая представляет собой стратегию «изменяй, но не ломай», инициирующую, но ограничивающую потенциально противовирусный ответ. Почти во всех случаях именно другие эффекты перенаправленного аутофагического механизма приносят пользу этим вирусам. Так, быстрый механизм образования небольших двухмембранных везикул может быть использован для формирования мембран, необходимых для репликации вирусного генома и созревания вирионов. Аутофагия в поддержании клеточного гомеостаза имеет решающее значение для начала инфекции, поскольку вирусы эволюционировали и способны размножаться в нормальных, здоровых клетках. Ингибирование аутофагической деградации важно и после начала инфекции. Хотя истинная деградативная функция аутофагии, вероятно, является негативным фактором для большинства вирусов, инициирование образования недеградативных аутофагических мембран приносит пользу широкому кругу вирусов [4].

В совокупности опосредованное вирусом метаболическое перепрограммирование вынуждает клетки-хозяева производить повышенное количество нуклеотидов, необходимых для репликации вирусных нуклеиновых кислот, аминокислот для синтеза белков, необходимых для сборки вириона, и липидов для образования мембран. Кроме того, для образования инфекционных вирусных частиц могут потребоваться специфичные для вируса модификации макромолекул (например, путем гликозилирования).

Основным механизмом провирусных изменений в клетке является индукция поглощения и катаболизма глюкозы при взаимодействии специфических вирусных факторов с метаболическими путями хозяина, который включает:

1) активацию центральных сигнальных каскадов, модулирующих клеточный метаболизм специфическими вирусными факторами;

2) ингибирование или деградацию опухолевого супрессора *p53* за счет непосредственного взаимодействия со специфическими вирусными белками (ингибируя тем самым транскрипционную активность *p53*) или с механизмом протеасомной деградации (тем самым усиливая деградацию *p53*);

3) прямое взаимодействие вирусных факторов со специфическими метаболическими ферментами;

4) взаимодействие вирусных факторов со специфическими регуляторами метаболизма, такими как углевод-чувствительный элемент-связывающий белок и/или регуляторный стерол элемент-связывающий белок.

Внедрение вируса в клетку в обязательном порядке стимулирует транспорт глюкозы, ее окисление и метаболизм через пентозофосфатный путь. Одновременно, активируется метаболизм глутамина, что позволяет не только поддерживать метаболизм азота, но и поставлять субстраты для ЦТК, увеличивая количество образующегося цитрата, используемого для синтеза жирных кислот [9].

Гамма-герпесвирусы, вирус Эпштейна-Барр *(EBV)* и герпесвирус саркомы Капоши *(KSHV),* вызывают пожизненную латентную инфекцию у человека и являются причиной многих типов рака. *EBV* инфицирует *B*-клетки и является этиологическим агентом инфекционных *B*-клеточных лимфом, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфомы у лиц с ослабленным иммунитетом (после трансплантации и связанные с ВИЧ), а также эпителиальных раков, включая рак носоглотки и рак желудка. *KSHV* может вызывать саркому Капоши, первичную лимфому с выпотом и мультицентрическую болезнь Кастлемана. Клеточным происхождением саркомы Капоши являются инфицированные веретенообразные эндотелиальные клетки, в то время как первичная лимфома с выпотом и мультицентрическая болезнь Кастлемана происходят из инфицированных *B*-клеток.

Инфекция вирусами *EBV* и *KSHV* связана с изменениями в многочисленных метаболических путях. В частности, инфекция *EBV B*-клеток инициирует состояние гиперпролиферации. Это состояние гиперпролиферации является транзиторным, поскольку быстрая пролиферация истощает внутриклеточные запасы нуклеотидов, что приводит к метаболическому торможению, которое способствует преждевременному старению или апоптозу. Метаболический профиль *B*-клеток важен для транзиторного характера состояния гиперпролиферации.

Инфекция вируса гепатита *C (HCV)* может способствовать развитию гепатоцеллюлярной карциномы и ускорять прогрессирование цирроза печени. Поскольку печень является центральным органом, регулирующим и интегрирующим метаболизм многих тканей и органов в организме, инфекция печени или иммунные реакции, направленные на клетки печени, могут оказывать более широкое метаболическое воздействие. Инфекция *HCV* изменяет активность практически всех метаболических путей и, в частности, усиливает липогенез. Перестройка липидного обмена, в результате инфекции *HCV*, генерирует липиды, необходимые для построения нового потомства вирионов. Поскольку репликация *HCV* изменяет метаболизм, включая усиление синтеза липидов и холестерина, хроническая инфекция может создать метаболическое состояние, которое снижает метаболический барьер для

онкогенеза, т.е. инфекция *HCV* создает метаболическую микросреду, которая способствует инициации или росту карцином [13].

Высокорисковые подтипы вируса папилломы человека *(HPV),* такие как *HPV*16, вызывают рак шейки матки у женщин. Инфекция также может приводить к другим типам рака как у женщин, так и у мужчин. Гены *HPV E6* и *E7* являются онкогенными, в то время как другие гены *HPV* способствуют репликации вирусной ДНК и поддерживают образование частиц, а также потенциально влияют на пролиферацию клеток. При *HPV*16 усиливается метаболизм глюкозы частично за счет увеличения активности транспортера глюкозы 1. Индуцированные *HPV* структурные изменения в митохондриях могут изменять их метаболические функции. В гипоксических клетках *HPV* усиливает стабилизацию гипоксия-индуцируемого фактора *1α (HIF1α).* Белки *HPV* необходимы для индуцированного гипоксией потребления глюкозы и синтеза лактата. Так, *HPV E7* может связываться с пируваткиназой *M2,* снижая ее метаболическую активность, что приводит к накоплению метаболитов гликолиза. Известно, что пируваткиназа выполняет функции, выходящие за рамки ее ферментативной роли в метаболизме. Например, в активированных макрофагах пируваткиназа связывается с *HIF1α* в ядре. Благодаря этому взаимодействию пируваткиназа может способствовать регуляции многочисленных генов, в том числе и генов метаболизма. Возможно, что *HPV E7* изменяет функцию пируваткиназы для последующей регуляции экспрессии генов хозяина. В целом, эти наблюдения предполагают, что онкогенные серотипы *HPV* изменяют поглощение и утилизацию глюкозы [7].

Вирус Денге *(DENV)* избегает обнаружения иммунной системой, подавляя передачу сигналов интерферона через неструктурные белки *(NS1, NS4B и NS5)* [6]. Для активной репликации вирус *DENV* полагается, как на окисление жирных кислот, так и на синтез жирных кислот. Два неструктурных белка *DENV, NS4A* и *NS3*, соответственно, участвуют в индукции расщепления липидных капель (с образованием триглицеридов) и активации синтазы жирных кислот, соответственно. В то время как триглицериды используются для производства энергии путем окисления жирных кислот, синтез жирных кислот, по-видимому, необходим для образования *DENV*-специфического цитозольного репликационного комплекса (в дополнение к рекрутированию и ремоделированию клеточных мембран) [14].

Таким образом, вирус-индуцированное перепрограммирование метаболизма клеток-хозяев в целом поддерживает репликацию вируса. Доказано, что вирус-индуцированные метаболические программы запускаются взаимодействием одного или нескольких специфических вирусных факторов с ключевыми регуляторными факторами и путями, а также ключевыми метаболическими ферментами, которые контролируют центральный углеродный метаболизм соответствующих клеток-хозяев. Эти метаболические вмешательства, по-видимому, специфичны для каждого отдельного вируса и клетки-хозяина.

Интерфероны *(IFN)* – это жизненно важные противовирусные цитокины, эволюционировавшие у позвоночных. В ответ на вирусные инфекции клетки

хозяина секретируют три типа пептидов *IFN* (т.е. *IFN I, II* и *III* типов). Персистирующие вирусные инфекции возникают в результате того, что вирус ускользает от иммунного клиренса и чтобы избежать чрезмерного повреждения переходит в стадию сосуществования внутри клеток хозяина. Механизмы поддержания персистирующих вирусных инфекций изучены не полностью, но, вероятно, включают как модуляцию действия вируса, так и перепрограммирование метаболических и иммунных ответов хозяина. У мышей, инфицированных норовирусом *(MNV)* и вирусом лимфоцитарного хориоменингита *(LCMV),* интерфероны играют системную роль в контроле репликации и клиренса вируса. Ответы *IFN* во время острой фазы вирусных инфекций являются иммуностимулирующими и противовирусными; однако длительная выработка *IFN* (особенно *IFN* типа *I*) в ответ на персистенцию вируса вызывает воспаление и иммуносупрессию [1, 12]. Антагонизм к системе *IFN* хозяина представляет собой основной механизм вмешательства вирусов, способных к персистенции или даже использованию в качестве компонентов микробиоты хозяина (виробиоты). Длительный *IFN* ответ, наблюдаемый при большинстве хронических вирусных патогенезов, может лежать в основе, по крайней мере частично, иммунной дисфункции, которая инициирует метаболические расстройства [12]. *IFN-γ* может напрямую перепрограммировать метаболизм в макрофагах путем частичного подавления *mTORC1 (mechanistic Target of Rapamycin)* что приводит к подавлению трансляции многих мРНК, но также к усилению трансляции специфических мРНК, участвующих в противовирусных эффектах. Известно, что *IFN-γ* (и, в меньшей степени, *IFN I* типа) активирует индоламин-2,3-диоксигеназу *1 (IDO)* в макрофагах и дендритных клетках. *IDO* расщепляет триптофан *(Trp)* до кинуренина *(Kyn)* и производных *Kyn*, тем самым истощая внутриклеточный пул *Trp*. Это может оказывать двойное влияние на репликацию вируса:

1) повышенный уровень клеточного *Kyn* может вызывать иммуносупрессию, что способствует вирусным инфекциям;

2) истощение *Trp* может снизить метаболическую активность клетки-хозяина, что будет ингибировать репликацию вируса.

Дефицит внутриклеточного *Trp* может подавлять активацию *mTORC1,* тем самым уменьшая трансляцию множества белков, включая те, которые необходимы для вирусной пролиферации. *IFN-γ* также может подавлять экспрессию НАД-зависимой деацетилазы *SIRT-1* (сиртуин 1), которая является критическим координатором клеточного метаболизма, действуя преимущественно путем деацетилирования. Снижение уровня *SIRT-1* нарушает экспрессию ряда метаболических генов, что также может способствовать противовирусному эффекту, оказываемому *IFN-γ* [15].

Таким образом, внутриклеточные патогены в целом должны перепрограммировать метаболизм своих клеток-хозяев, чтобы размножаться или сохраняться в этих инфекционных нишах. Это достигается у вирусов главным образом путем взаимодействия разнообразных, отчасти четко определенных вирусных факторов, со специфическими элементами контроля метаболизма клетки-хозяина, прежде всего онкопротеинами (онкогенами)

и опухолевыми супрессорами, или путем введения вирусных онкогенов в клетку-хозяина. Очевидно, что метаболические потоки определяются активностью соответствующих ферментов, которые контролируются, в частности, посттранскрипционными и посттрансляционными процессами. Это означает, что даже точные данные транскриптов имеют ограниченную ценность для определения фактического метаболизма двух партнеров. Помимо очевидной важности генетики в инфекционном процессе, метаболомика – мощный альтернативный (или дополнительный) метод анализа происходящих событий, но в отношении метаболизма слабыми местами являются точное отнесение важнейших метаболитов к двум партнерам и различная стабильность метаболитов, что делает реконструкцию точных метаболических потоков у двух партнеров затруднительной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anes, E. Role of Type I Interferons during Mycobacterium tuberculosis and HIV Infections / E. Anes, J. M. Azevedo-Pereira, D. Pires // Biomolecules. – 2024. – Vol. 14, № 7. – P. 848.
2. Cellular metabolism hijacked by viruses for immunoevasion: potential antiviral targets / J. Li, Y. Wang, H. Deng [et al.] // Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1228811.
3. Human Genetic Determinants of Viral Diseases / A. D. Kenney, J. A. Dowdle, L. Bozzacco [et al.] // Annu Rev Genet. – 2017. – Vol. 51. – P. 241–263.
4. Jassey, A. Viruses and autophagy: bend, but don't break / A. Jassey, W. T. Jackson // Nat Rev Microbiol. – 2024. – Vol. 22, № 5. – P. 309-321.
5. Lotfi, R. A review on the immune responses against novel emerging coronavirus (SARS-CoV-2) / R. Lotfi, R. Kalmarzi, S. Roghani // Immunol Res. – 2021. – Vol. 69, № 3. – P. 213–224.
6. Morrison, J. Innate immunity evasion by dengue virus. / J. Morrison, S. Aguirre, A. Fernandez-Sesma // Viruses. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 397–413.
7. Purdy, J. G. Reprogramming of cellular metabolic pathways by human oncogenic viruses / J. G. Purdy, M. A. Luftig // Curr Opin Virol. – 2019. – Vol. 39. – P. 60–69.
8. Qin, C. Metabolic Enzymes in Viral Infection and Host Innate Immunity / C. Qin, T. Xie // Viruses. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 35.
9. Sanchez, V. Human Cytomegalovirus Egress: Overcoming Barriers and Co-Opting Cellular Functions / V. Sanchez, W. Britt // Viruses. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 15.
10. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19 / E. Gusev, A. Sarapultsev, L. Solomatina, V. Chereshnev // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1716.
11. Thaker, S.K.Viral hijacking of cellular metabolism / S. K. Thaker, J. Ch’ng, H. R. Christofk // BMC Biol. – 2019. – Vol. 17. – P. 59.
12. Viral Infections and Interferons in the Development of Obesity / Y. Tian, J. Jennings, Y. Gong, Y. Sang // Biomolecules. – 2019. – Vol. 9, № 11. – P. 726.

13. What role for cellular metabolism in the control of hepatitis viruses? / O. Diaz, P. Vidalain, C. Ramière [et al.] // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1033314.

14. Xie, Y. Dengue virus and lipid metabolism: unravelling the interplay for future therapeutic approaches / Y. Xie, L. Jiao, Q. Sun // Emerg Microbes Infect. – 2025. – Vol. 14, № 1. – P. 2477647.

15. Zhong T. Metabolic regulation of interferon-mediated innate antiviral immunity / T. Zhong // Front Immunol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1680688.

СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (ОБЗОР)

Ярошевич Т.В., Нагулевич В.Н., Лелевич В.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Проблема алкоголизма в современной медицине и социологии сохраняет свою критическую остроту. Это тяжелое, прогредиентное заболевание мозга, проявляющееся неконтролируемым компульсивным влечением к этанолу, формированием зависимости и развитием тяжелого алкогольного абстинентного синдрома (ААС) при отмене [1]. В основе этой патологии лежат часто необратимые нейробиологические и морфологические изменения в ЦНС [1]. Актуальность настоящего исследования определяется достижением значительного прогресса в понимании алкогольной зависимости, достигнутого благодаря идентификации нейрохимических субстратов, среди которых дофаминергическая система занимает центральное место [2]. Ведущая роль ДА в настоящее время единогласно признается в процессах подкрепления [1], где он функционирует как ключевой медиатор положительного подкрепления, часто описываемый в литературе как «молекула удовольствия» [3]. Кроме того, дофаминергическая система задействована в реализации широкого спектра физиологических функций, включая, когнитивные процессы (обучение и память) [2], регуляцию циклов (бодрствование и сон) [1], эмоционально-аффективную сферу (механизмы развития тревожно-депрессивных состояний и модуляцию болевого синдрома) [4]. Дисфункция данной системы считается одним из ключевых факторов патогенеза ряда социально значимых нейропсихиатрических и нейродегенеративных заболеваний (шизофрения, болезнь Альцгеймера) [5]. Современные данные указывают на то, что ДА-система функционирует в неразрывном сопряжении с серотонинергической (5-ОТ) системой, образуя единый функциональный континуум, определяющий эмоционально-физиологический статус организма [1]. Между ними существуют сложные оппонентно-реципрокные взаимоотношения, где обе моноаминергические системы приобретают

интегративную оценочную функцию [1]. Реализация их взаимодействия осуществляется через разветвленную сеть прямых и обратных связей, регулируемых специфическим рецепторным аппаратом и регуляторными пептидами (РП) [1]. Дофамин и серотонин выступают ключевыми детерминантами внутреннего подкрепления. В условиях хронической алкогольной интоксикации дезинтеграция этих связей и истощение рецепторного ресурса приводит к невозможности поддержания гомеостаза, делая патологическое влечение биологически доминирующим [6].

1 Функциональное состояние дофаминергической нейромедиаторной системы в ЦНС

Для всесторонней оценки степени нейрофизиологической дезорганизации, индуцированной этанолом, целесообразно предварительно проанализировать физиологическую роль дофамина в мозговой деятельности. В отличие от нейромедиаторов, управляющих миром «здесь и сейчас» (серотонин, окситоцин), дофамин активируется в момент неожиданности или ошибки прогнозирования вознаграждения – когда результат превосходит ожидания [3]. Этот механизм лежит в основе обучения и адаптации. Если же стимул становится рутинным, выработка дофамина прекращается, что заставляет человека искать новые цели и стимулы [3]. Дофаминергическая система представляет собой одну из ключевых модулирующих систем центральной нервной системы. В её основе лежит нейромедиатор дофамин, синтезируемый как в специфических ядрах головного мозга, так и в периферических эндокринных клетках [1]. Биосинтез дофамина осуществляется в нервных окончаниях из аминокислоты тирозина через стадию образования L-ДОФА при участии ключевых ферментов: тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы [3]. Важно, что L-ДОФА способен преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что определяет его терапевтическое применение [3]. Внутри нейрона дофамин распределяется между динамическими пулами: новосинтезированным, везикулярным (резервным) и цитоплазматическим, связанным с обратным захватом [1]. В хромаффиных клетках надпочечников дофамин превращается в норадреналин (с участием дофамингидроксилазы или монооксигеназы). Дофамин, приходя на адреналинпродуцирующие клетки, превращается в норадреналин и только затем метаболизируется в адреналин (при участии метилтрансферазы и активной формы метионина - донора метильной группы) [1]. Окончание действия дофамина в синаптической щели обеспечивается двумя основными механизмами: активным обратным захватом в пресинаптическое окончание через специфический транспортер DAT и ферментативной инактивацией с участием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО) с образованием конечных метаболитов, таких как гомованилиновая кислота [3].

Эффекты дофамина опосредуются через семейство G-белок-связанных рецепторов, подразделяемых на два основных класса. D1-подобные рецепторы (D1 и D5) связаны с стимуляцией аденилатциклазы и повышением внутриклеточного уровня цАМФ, в то время как D2-подобные рецепторы (D2, D3, D4), напротив, ингибируют этот фермент. Эти рецепторы распределены как

постсинаптически, определяя ответ клетки-мишени, так и пресинаптически, участвуя в тонкой ауторегуляции синтеза и высвобождения медиатора [1].

2 Изменения дофаминергической нейромедиаторной системы головного мозга при хронической алкогольной интоксикации.

Поступление этанола в организм грубо нарушает писанный выше гомеостаз, вызывая мощный и неконтролируемый выброс дофамина, который не регулируется механизмами насыщения, формируя патологическое влечение [3]. Эти изменения не являются гомогенными: различные отделы головного мозга демонстрируют уникальные ответы на интоксикацию. В настоящее время в мозге млекопитающих и человека выделяют четыре дофаминергические системы: нигростриатную, мезолимбическую, мезокортикальную и тубероинфундибулярную. Тела дофаминовых нейронов, образующих нигростриатный путь, локализованы в чёрной субстанции среднего мозга, мезолимбический и мезокортикальный – в вентральной покрышке среднего мозга, тубероинфундибулярный – в аркуатном ядре гипоталамуса. Эти нейроны вовлечены в обеспечение целого ряда жизненно важных функций, включая движение, пищевое поведение, сон, аффективное поведение, внимание, обучение и память. Нарушение функций дофаминовой мезолимбической системы в настоящее время считают одним из ключевых факторов предрасположенности к формированию зависимости от психоактивных веществ [1, 2]. Наряду с основными подсистемами в нейроанатомии выделяют ряд дополнительных локальных структур, играющих важную роль в поддержании внутреннего баланса организма. К ним относится инцертогипоталамическая система, связывающая неопределенную зону (zona incerta) с ядрами гипоталамуса и принимающая участие в сложной нейроэндокринной регуляции, включая модуляцию полового поведения. Диенцефалоспинальная подсистема, проецирующаяся от гипоталамуса к спинному мозгу, участвует в вегетативном контроле и передаче болевых импульсов. Также выделяется ретинальная подсистема, представленная дофаминергическими амакриновыми клетками сетчатки глаза, которые отвечают за адаптацию зрительного восприятия к уровню освещенности и усиление контрастности изображения [1]. Совокупное поражение данных путей при алкогольной интоксикации обуславливает широкий спектр вегетативных и сенсорных нарушений, характерных для хронической аддикции.

2.1 Средний мозг (Вентральная область покрышки и Черная субстанция)

В этой зоне, являющейся «центром управления» дофаминергической системы, наблюдаются наиболее неконтролируемые изменения. При хронической интоксикации система демонстрирует признаки истощения. У животных с развившейся потерей контроля над потреблением алкоголя выявлено достоверное снижение экспрессии мРНК тирозингидроксилазы (TH). Уменьшение активности этого лимитирующего фермента синтеза дофамина, а также снижение экспрессии дофамин-транспортного белка (DAT), отвечающего за обратный захват, прямо указывает на снижение синтетических возможностей нейронов. Таким образом, падение уровня TH и DAT может являться одним из ключевых молекулярных механизмов, объясняющих потерю контроля над потреблением

алкоголя [2]. Кратковременное воздействие этанола (7 дней) вызывало выраженные изменения катехоламинового обмена в среднем мозге: снижение дофамина (~42 %) и норадреналина при росте метаболита 3,4-ДОФУК, тогда как остальные показатели оставались стабильными [7]. При алкоголизации в течение 14 дней статистически значимых отклонений от контроля не выявлено, однако по сравнению с 7-дневным сроком отмечалось снижение 3,4-ДОФУК и повышение дофамина, что указывает на возможную адаптацию метаболизма [8]. Трёхнедельная интоксикация сопровождалась иным профилем: значительным ростом норадреналина (~85 %) и тирозина, а также более высокими уровнями дофамина и НА при одновременном снижении 3,4-ДОФУК [9]. Эти данные отражают тенденцию к усилению синтеза и ослаблению катаболизма катехоламинов при длительном воздействии этанола [7].

2.2 Гипоталамус

При ХАИ в зоне гипоталамуса наблюдается активация дофаминергических нейронов [7]. На 7-й день фиксируется рост тирозина, ДОФА, 3,4-ДОФУК и норадреналина, что отражает ускорение метаболизма дофамина [8]. Через 14 дней сохраняется сходный профиль без дальнейшего усиления, указывая на формирование адаптивного плато [9]. На 21-й день дофамин возрастает на 58% при снижении ДОФА, 3,4-ДОФУК и НА, что свидетельствует о нарушении высвобождения и утилизации с переходом к патологической аккумуляции [7].

В клинической картине нейрохимические изменения гипоталамуса проявляются как усиление патологического влечения к алкоголю, эндокринные дисфункции и нарушения регуляции стрессовых реакций, способствующие поддержанию аддиктивного поведения и снижению эффективности поведенческих вмешательств [14]. Хроническая гиперактивность дофаминергической системы гипоталамуса ассоциируется с формированием устойчивой мотивации к употреблению, нарушением аппетитного контроля и повышенной возбудимостью эмоциональных реакций в условиях длительной ремиссии [4]. Таким образом, ранние сроки ХАИ сопровождаются гиперметаболизмом дофамина в гипоталамусе, а длительное воздействие этанола вызывает его накопление и дисрегуляцию, лежащие в основе нейропластических и поведенческих нарушений [8].

2.3 Стриатум (полосатое тело)

Продолжая анализ мезолимбического пути, целесообразно рассмотреть его конечную мишень – стриатум, играющий ключевую роль в формировании привычек и регуляции мотивационно-подкрепляющего поведения. При хроническом потреблении алкоголя стриатум претерпевает глубокие молекулярные перестройки, главным образом связанные со снижением экспрессии генов, кодирующих дофаминовые рецепторы D1 и D2 (DRD1 и DRD2). Исследования показали значительное уменьшение уровня мРНК DRD1 и DRD2 в стриатуме у животных, длительно употреблявших алкоголь [2]. Эти изменения фиксируются независимо от исходного уровня потребления и отражают постсинаптическую дезрегуляцию дофаминовых рецепторов [10]. В группе с нарастающим уровнем потребления (представленной

крысами-«алкоголиками») уровень экспрессии DRD1 снижался в 3,7 раза, а DRD2 – в 5,5 раза, что указывает на выраженную дисфункцию рецепторного аппарата [2]. При этом пресинаптический контроль со стороны дофаминергических нейронов оставался относительно стабильным [10].

Снижение DRD2 рассматривается как маркер истощения дофаминовой системы, связанное с развитием толерантности и ослаблением естественного дофаминергического подкрепления [10]. Уменьшение экспрессии DRD1 нарушает нормальную обратную связь через систему динорфин–каппа-опиоидных рецепторов, способствуя интернализации рецепторов и формированию компульсивного, привычечного употребления алкоголя [1].

Таким образом, хроническая алкоголизация вызывает устойчивое снижение экспрессии DRD1 и DRD2, что ведёт к ослаблению подкрепления, нарушению контроля над поведением и усилению мотивации к потреблению [2]. Эти изменения формируют самоподдерживающий патологический контур: снижение чувствительности постсинаптических рецепторов → ослабление дофаминергического подкрепления → рост потребления → дальнейшая деградация дофаминовой системы [10]. Совокупность пост- и пресинаптических изменений в стриатуме поддерживает аддиктивное поведение, переходит в режим компульсивного употребления и утрату контроля над потреблением алкоголя [1].

В клинической картине хронического алкоголизма патологические изменения дофаминовой системы стриатума проявляются как выраженная невозможность удержаться от употребления, снижение способности контролировать объём и частоту приёма алкоголя и высокая вероятность рецидивов даже после длительной ремиссии [11]. Снижение плотности D_2-рецепторов в стриатуме и устойчивое снижение чувствительности постсинаптического звена ассоциируются с формированием компульсивного, устойчивого употребления спиртного, сохраняющегося в условиях отрицательных последствий для здоровья, социальной и профессиональной адаптации [4].

На метаболическом уровне при 7-дневной хронической интоксикации наблюдается усиление деградации дофамина (снижение его концентрации и повышение уровня метаболита 3,4-диоксифенилуксусной кислоты, DOPAC) в ряде структур мозга. Однако к 14–21-му дню показатели могут частично нормализоваться, что свидетельствует о динамическом характере адаптаций дофаминергической системы [12]. Дополнительным фактором, модулирующим изменения D_2-рецепторов при алкогольной интоксикации, является возраст. В экспериментах на крысах линии Fischer 344 показано, что старение само по себе сопровождается значительным снижением плотности D_2-рецепторов в стриатуме (снижение Bmax примерно на 20–25%), что может быть связано с возраст-зависимыми изменениями моторных функций. Хроническое потребление этанола в течение 6 недель не усиливает эту возрастную потерю рецепторов, а доля D_2-рецепторов в высокоаффинном состоянии остаётся неизменной как при старении, так и под действием алкоголя [13].

2.4 Кора больших полушарий

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается прогрессирующими нарушениями дофаминергической нейромедиации в коре

больших полушарий и таламической области. Уже после недели алкоголизации фиксируется снижение концентрации дофамина, что отражает начальные проявления истощения дофаминовой системы. При дальнейшем воздействии (14–21 сутки) дефицит дофамина становится более выраженным и сопровождается ростом уровня его метаболита – гомованилиновой кислоты (ГВА), свидетельствующим об ускоренном метаболическом обороте медиатора [15]. К 28 суткам хронической интоксикации снижение дофамина приобретает стойкий характер, а повышение концентрации его метаболитов указывает на глубокое истощение дофаминергической системы. Эти изменения сочетаются с дисбалансом других медиаторных систем, однако именно дофаминергическая дисфункция рассматривается как ключевой фактор, лежащий в основе когнитивных и аффективных нарушений при длительном употреблении алкоголя [15].

Наряду с метаболическими сдвигами, критическое значение имеют структурно-функциональные изменения рецепторного аппарата. В экспериментальных моделях показано, что хроническое воздействие этанола вызывает стойкое снижение функции D2- и D4-рецепторов в медиальной префронтальной коре (мПФК), затрагивающее как пирамидные нейроны, так и быстро спайковые ГАМК-ергические интернейроны (FSIN). Это сопровождается дефицитом когнитивной гибкости, причём изменения сохраняются до 4 недель абстиненции. Поскольку абсолютная плотность рецепторов не меняется, ключевым механизмом выступает разобщение (uncoupling) рецепторов от G-белковых сигнальных путей, что нарушает тормозной контроль FSIN над сетевой активностью префронтальной коры и, вероятно, лежит в основе повышенного риска рецидива [16]. В мезокортиколимбической системе также выявлены возрастные изменения D2-рецепторов. У пожилых животных отмечалось снижение их плотности в лобной коре. В то же время хроническая алкоголизация вызывала парадоксальное увеличение количества D2-рецепторов в прилежащем ядре (nucleus accumbens) примерно на 20%. Ни возраст, ни алкоголь не изменяли долю высокоаффинных рецепторов в этой структуре. Поскольку прилежащее ядро и лобная кора вовлечены в реализацию подкрепляющих свойств этанола, наблюдаемые изменения могут иметь значение для формирования зависимости [13]. Алкогольная интоксикация вызывает фазные изменения дофаминергической системы в коре больших полушарий. На ранних сроках хронической алкоголизации отмечается ускорение синтеза и катаболизма дофамина, сопровождающееся ростом предшественников и метаболитов [7]. При длительном воздействии этанола формируется патологическая аккумуляция медиатора вследствие истощения ферментных систем и нарушений транспорта[8].

2.5 Мозжечок

Мозжечок, традиционно связанный с двигательными функциями, демонстрирует свою роль в ферментативной защите от токсического воздействия алкоголя. В корзинчатых нейронах и клетках Пуркинье мозжечка при хронической алкоголизации индуцируется высокая активность

альдегиддегидрогеназы (АльДГ). Этот фермент участвует в обезвреживании крайне токсичного метаболита этанола – ацетальдегида. Активация АльДГ и нитроксидсинтазы в мозжечке может рассматриваться как компенсаторный нейропротекторный механизм, направленный на защиту нейронов от токсического повреждения [17]. При этом, в отличие от стриатума, сам дофаминергический обмен в мозжечке при ХАИ более устойчив, хотя при комплексной интоксикации и наблюдается снижение уровня предшественника ДА – ДОФА [12].

На ранних сроках воздействия этанола фиксируется рост предшественников дофамина и его метаболитов, что отражает ускорение синтеза и катаболизма медиатора [9]. При продолжительном воздействии наблюдается стабилизация профиля – уровни ДОФА и катаболитов остаются повышенными без дальнейшего усиления, что может свидетельствовать о формировании адаптивного плато [8]. На более поздних сроках алкоголизации уровень дофамина возрастает при одновременном снижении его метаболитов, что указывает на нарушение высвобождения и утилизации медиатора [9]. Такая динамика отражает переход от гиперметаболизма к патологической аккумуляции, вероятно связанной с истощением ферментных систем или нарушением транспорта. В клинической картине эти нейрохимические изменения мозжечка проявляются как когнитивный дефицит и нарушение исполнительных функций, аналогично дисфункции префронтальной коры [15]. Устойчивая активация ферментативных систем мозжечка при хронической алкоголизации ассоциируется с формированием компульсивного поведения, снижением мотивационного контроля и повышенной вероятностью рецидивов, подобно изменениям в мезолимбической системе [4].

Результаты и их обсуждение. Компаративный анализ выявил выраженную региональную гетерогенность ответа дофаминергической (ДА-ергической) системы на хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ). Патофизиологический паттерн аддикции характеризуется диссоциацией процессов биосинтеза и деградации нейромедиатора в различных церебральных локусах [2, 15]. В структурах мезолимбического пути (средний мозг, стриатум) верифицировано функциональное истощение системы, обусловленное снижением экспрессии мРНК тирозингидроксилазы и транспортного белка DAT. Напротив, в гипоталамусе регистрируется инвертированная динамика: к 21-м суткам уровень дофамина превышает контроль на 58%, формируя очаг патологической гиперактивации [13]. Критическим звеном формирования толерантности является редукция рецепторного аппарата [2]. В стриатуме отмечено кратное снижение плотности рецепторов: DRD1 – в 3,7 раза, DRD2 – в 5,5 раза. При этом в префронтальной коре дисфункция реализуется через нарушение сопряжения рецепторов с G-белками [15], что детерминирует когнитивную ригидность. На фоне системной деградации в мозжечке выявлена индукция альдегиддегидрогеназы [13], что интерпретируется как локальный протективный ответ, недостаточный для нивелирования общей нейрохимической дезорганизации к 28-м суткам интоксикации.

Выводы. Хроническая алкогольная интоксикация инициирует стадиальную перестройку ДА-ергической системы, трансформируя её в патогенетический субстрат зависимости [2, 13, 15]. Установленный дисбаланс между гипоталамической аккумуляцией медиатора и стриатарной десенситизацией рецепторов является основой формирования патологической функциональной системы алкоголизма. Терапевтическая коррекция данных состояний требует дифференцированного подхода, направленного на восстановление рецепторной чувствительности и модуляцию регионального метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, В. В. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты) / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 244 с.
2. Анохин. П. К. Сравнительный анализ экспрессии мРНК дофаминовых рецепторов, тирозингидроксилазы и дофамин-транспортного белка в мезолимбической системе крыс с различным уровнем потребления алкоголя / П. К. Анохин, Е. В. Разумкина, И. Ю. Шамакина // Нейрохимия. – 2019. – Т. 36, № 2. – С. 119–127.
3. Либерман, Д. Дофамин: самый нужный гормон. Как молекула управляет человеком / Д. Либерман, М. Лонг. – М. : АСТ, 2018. – 37 с.
4. Gilpin, N. W. Neurobiology of Alcohol Dependence: Focus on Motivational Mechanisms / N. W. Gilpin, G. F. Koob // Alcohol Research & Health. – 2008. – Т. 31, № 3. – С. 185–195.
5. Баришполец, В. В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В. В. Баришполец, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 3. – С. 44–49.
6. Королева, С. В. Взаимодействие дофамина, серотонина и других факторов внутреннего подкрепления / С. В. Королева, А. А. Николаева, И. П. Ашмарин // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2006. – № 4. – С. 457–469.
7. Величко, И. М. Изменения дофаминергической системы в гипоталамусе и среднем мозге крыс при хронической комплексной алкогольно-морфиновой интоксикации / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 212–219.
8. Лелевич, С. В. Молекулярные механизмы формирования алкогольной и морфиновой интоксикации (экспериментальное исследование): автореф. дис…. докт. мед. наук : 03.01.04 / Лелевич Сергей Владимирович ; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2015. – 42 с.
9. Величко, И. М. Состояние дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем головного мозга крыс при комплексной интоксикации этанолом и морфином : автореф. дис… канд. биол. наук : 03.01.04 / И. М. Величко Илона Михайловна ; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2024. – 24 с.

10. Роль дофамина и норадреналина в алкоголь-зависимом поведении: от корреляций к механизмам / В. П. Гриневич, В. В. Немец, Е. М. Крупицкий [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56, № 3. – С. 13–29.

11. Addiction: beyond dopamine reward circuitry / N. D. Volkow, G. J. Wang, J. S. Fowler [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2011. – Vol. 108, № 37. – P. 15037–15042.

12. Величко, И. М. Состояние дофаминергической системы головного мозга крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 311–317.

13. Effects of aging and chronic ethanol consumption on dopamine D2 receptors in Fischer 344 rats / Z. Han, M. Sautel, C. Sotelo [et al.] // Alcohol. – 1993. – Vol. 10, № 6. – P. 483–489.

14. Koob, G. F. Neurocircuitry of addiction / G. F. Koob, N. D. Volkow // Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35, № 1. – P. 217–238.

15. Лелевич, С. В. Нейрохимические аспекты алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, И. М. Величко, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 375–380.

16. Trantham-Davidson, H. Alcohol-induced alterations in dopamine modulation of prefrontal activity / H. Trantham-Davidson, L. J. Chandler // Alcohol. – 2015. – Vol. 49, № 8. – P. 773–779.

17. Пиголкин, Ю. И. Нейрогистохимические исследования ферментов в судебной медицине / Ю. И. Пиголкин, Ю. Е. Морозов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 89–93.

Раздел 2
ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТКАНЕЙ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Дорошенко Е.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Проблема эффективности лечения и профилактики прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается актуальной из-за высоких показателей смертности пациентов [8]. Остаются невыясненными аспекты метаболических нарушений при прогрессировании данной патологии. Их исследование актуально для поиска маркеров прогрессирования, мониторинга эффективности терапии, прогнозирования осложнений и совершенствования методов метаболической коррекции.

Метаболические расстройства, связанные с фондом (пулом) аминокислот, играют значимую роль в развитии ХСН [9]. Методы метаболомики, включая оценку пула свободных аминокислот, находят широкое применение в оценке метаболических нарушений при заболеваниях сердца [5,11]. Среди биохимических сдвигов у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов обращает на себя внимание частота нарушений обмена свободных аминокислот, в том числе имеющих отношение к синтезу биологически активных соединений, участвующих в регуляции сократительной функции миокарда, сердечного ритма [14,18]. До сих пор не исследованы взаимосвязи между пулами аминокислот сердца, печени, с одной стороны, и плазмы крови – с другой. Они могут реализовываться на уровне конкуренции за общие системы транспорта, общих метаболических путей, а также наличия компонентов пула, нарабатываемых в одной ткани и расходуемых в других [1]. Установлена роль нарушений превращений серосодержащих аминокислот, в том числе гипергомоцистеинемии, при ишемических поражениях сердца [15]. Делались попытки оценить формирование пула серосодержащих аминокислот в тканях, однако определяли уровни не всех промежуточных продуктов их превращений. Оценка превращений триптофана также актуальна, так как гидроксилазный путь ведет к образованию серотонина, участвующего в регуляции функции сердца через 5-HT_2-рецепторы [17], а в диоксигеназном образуются кинуренин и антраниловая кислота, влияющие на энергопродукцию [13].

Моноаминоксидаза вносит вклад в продукцию прооксидантов в сердце [16]. Имеются данные о роли таурина в сердечной мышце с позиций его антиоксидантных свойств, а также влияния на липидный обмен [10]. Для оценки относительной значимости превращений цистеина по оксидазному пути информативностью может обладать концентрация его продуктов – цистеинсульфиновой и цистеиновой кислот [12]. Показано, что у пациентов

с ИБС наблюдается аминокислотный дисбаланс, затрагивающий серосодержащие аминокислоты и пул триптофана с недостаточностью серотониновой системы [2].

Цель работы: определить уровни и метаболические соотношения компонентов пула свободных аминокислот и родственных соединений в тканях крыс при экспериментальной недостаточности кровообращения.

Материалы и методы исследования. Экспериментальную недостаточность кровообращения (НК) у крыс моделировали с помощью искусственного сужения просвета брюшной аорты выше места отхождения почечных артерий путем наложения ограничивающей просвет аорты металлической спирали [7, в собственной модификации]. После выделения брюшной аорты накладывали спираль из нихромовой проволоки толщиной 0,27 мм, ограничивающую просвет брюшной аорты, длиной 2,5-3 витка и внутренним диаметром 1 или 0,7 мм. После операции в течение первых двух суток после операции животные получали раствор Дарроу (глюкоза 50,0, хлорид калия 2,7 г, хлорид натрия 9,0 г, вода – 1 л), затем животных переводили на обычное содержание. В эксперименте использовано 36 белых крыс-самцов гетерогенной популяции, массой тела в начале эксперимента 130-180 г, находившихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде, которые адаптировались до операции в течение 14-18 суток. Животным одной из групп была выполнена ложная операция, не включавшая заключительный этап (наложение спирали на аорту) – ложнооперированный контроль (ЛО). После операции животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде в течение 12 недель. Данная модель воспроизводит изометрическую гиперфункцию сердца, вызывающую выраженную гипертрофию сердечной мышцы. В качестве срока наблюдения была выбрана стабильная фаза длительной компенсации, которая наблюдается у животных после 1-2 мес после операции. За это время в результате роста крыс степень сужения просвета брюшной аорты прогрессирует, достигая 2,5–3-кратного, впоследствии оставаясь относительно стабильной.

Животных забивали декапитацией. За 12 ч до забоя животных лишали пищи. Образцы тканей (печень, сердце, скелетная мышца) забирали в течение 3 мин и немедленно замораживали в жидком азоте. Образцы тканей гомогенизировали в соотношении 1:10 (по объёму) в среде, содержащей 0,2 М раствор хлорной кислоты, 40 мг/л ЭДТА, 40 мг/л $Na_2S_2O_5$, а также 0,2 мМ норвалина (внутренний стандарт), со скоростью 400-600 об/мин. Навеску ткани 20-100 мг взвешивали, не допуская размораживания, заливали 10-кратным объёмом среды и немедленно гомогенизировали. Далее образцы центрифугировали при 4°С в течение 15 мин при 16000g, супернатант немедленно отсасывали и хранили до исследования при –18°С не более 15 суток. Растворы стандартов, использованные для калибровки хроматографического оборудования, обрабатывали аналогичным способом.

Определение свободных аминокислот и их дериватов проводили в хлорнокислых экстрактах тканей и плазмы крови методом обращенно-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией *о*-фталевым альдегидом и

3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции (338/445 нм) [6]. Содержание пролина, оксипролина и саркозина определяли в отдельном анализе, в котором предколоночная дериватизация дополнялась этапом дериватизации с FMOC, градиентным элюированием 21-70% ацетонитрила за 10 мин и детектированием по флуоресценции при 265/313 нм.

Для определения ключевых метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана использовали обращенно-фазную ВЭЖХ с изократическим элюированием и комбинированным детектированием по поглощению и флуоресценции. Кинуренин детектировали по поглощению при 362 нм (полоса пропускания 4 нм, референтная длина волны – 430 нм при полосе пропускания 50 нм), кинуреновую кислоту – по флуоресценции её комплекса с ионами цинка при длинах волн: возбуждения 244 нм, эмиссии 386 нм. Триптофан определяли по поглощению при длине волны 280 нм (полоса пропускания 4 нм, референтная длина волны – 430 нм при полосе пропускания 50 нм). Использовали колонку Zorbax Eclipse Plus C_{18}, 3,5 мкм, 2,1х150 мм, которую термостатировали при 40°С. Подвижная фаза: 0,65 г ацетата натрия, 15 мкл CH_3COOH, 550 мг безводного ацетата цинка на 250 мл H_2O, 4 об% ацетонитрила. Пробоподготовка включала нейтрализацию добавлением к 8 мкл хлорнокислых экстрактов 1,6 мкл 1М раствора ацетата натрия.

Уровни общего гомоцистеина и других аминотиолов в ткани печени и сердца определяли методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией SH-содержащих соединений (цистеина, гомоцистеина, цистеинилглицина, гамма-глутамилцистеина и глутатиона) с аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонатом (SBD-F) [3] с последующим разделением полученных производных методом обращенно-фазной ВЭЖХ.

При определениях использовался прибор ВЭЖХ Agilent 1200, реактивы квалификации не ниже хч, стандарты определяемых соединений Aldrich. При пробоподготовке использовалась центрифуга Biofuge Primo R+ с охлаждаемым ротором (Thermo Scientific, США). Прием данных и обработка хроматограмм проводились с помощью программы Agilent OpenLab CDS C.01.05.

Для исследуемых показателей определяли базовые параметры описательной статистики. Отклонение распределения значений показателя в выборке от нормального оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро-Уилка. Для всех показателей группа считалась однородной. Для анализа различий трех и более групп при анализе аминокислотного пула тканей проводился дисперсионный анализ с апостериорным сравнением по критерию Тьюки. Для выявления значимости вклада отдельных показателей в комплексную характеристику пула свободных аминокислот и родственных соединений в группах, а также выявления наиболее информативных (меняющихся при использованных воздействиях) показателей использовали дискриминантный анализ. При этом применялась пошаговая процедура, F-критерий Фишера для включения переменных был 2,0, для исключения – 1,9, если не указаны другие значения. Использованные методы анализа данных реализованы с помощью пакета программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q) и бесплатного пакета статистических программ R.

Результаты и их обсуждение. Единственным значимым различием пула свободных аминокислот и родственных соединений печени между группами интактного контроля и ЛО, по данным однофакторного дисперсионного анализа, было повышение уровня 3-метилгистидина (таблица 1). Маловероятно, что оно может объясняться сохранением повышенного распада миофибриллярных белков, учитывая значительный срок после операции (13 нед), тем более что этого эффекта не отмечалось в обеих опытных группах (сужение просвета аорты до 1 и 0,7 мм), более того, уровень 3-метилгистидина в первой был достоверно выше, чем у ЛО.

Таблица 1 – Содержание свободных аминокислот и родственных соединений в печени крыс через 12 нед после искусственного сужения просвета брюшной аорты, нмоль/г ткани, среднее ± средняя ошибка среднего

	контроль	ложная опер.	опыт (0,7 мм)	опыт (1 мм)
PSer	36 ± 4,71	50,3 ± 3,52	45,9 ± 3,72	60,8 ± 7,01*
Asp	803 ± 30,2	790 ± 36	723 ± 19,2	663 ± 43,6*
Glu	2423 ± 116	2181 ± 45,3	1745 ± 105*	2262 ± 203‡
His	564 ± 12,2	554 ± 15,7	550 ± 19,5	628 ± 21,6†‡
3-MHis	13,4 ± 0,761	18,2 ± 1,35*	15,9 ± 0,486	13,4 ± 1,23†
1-MHis	4,21 ± 0,5	3,44 ± 0,408	3,41 ± 0,185	1,92 ± 0,268*†‡
Arg	17,2 ± 1,58	18,9 ± 0,934	15,1 ± 1,19	29,2 ± 3,34*†‡
Ala	1288 ± 354	1319 ± 227	1491 ± 72,3	2425 ± 150*†‡
Lys	579 ± 26,6	545 ± 47,6	523 ± 38,1	418 ± 27*
Met	72 ± 4,58	72,9 ± 4,73	60,5 ± 4,23	52,4 ± 2,7*†
CSA	3,11 ± 0,434	5,04 ± 0,367*	3,04 ± 0,648†	1,86 ± 0,472†
Tau	6955 ± 1044	5005 ± 571	4115 ± 643*	2732 ± 378*
Cys	478 ± 35,9	155 ± 31,6*	161 ± 6,3*	235 ± 22,6*
Hcy	1,37 ± 0,144	0,64 ± 0,145*	0,599 ± 0,0546*	0,868 ± 0,0818*
CysGly	235 ± 7,19	113 ± 14,7*	137 ± 7,43*	184 ± 11,1*†‡
gGluCys	45,5 ± 2,16	28,5 ± 2,72*	32,7 ± 2,26*	38,9 ± 2,36†
tGSH	2856 ± 55,8	1985 ± 260*	2687 ± 100†	3682 ± 177*†‡

Примечание – здесь и в таблицах 2-3:

* – значимые отличия ($p<0,05$) по отношению к интактному контролю;

† – $p < 0,05$ по отношению к ЛО;

‡ – $p < 0,05$ по отношению к группе с сужением аорты до 0,7 мм.

Сужение просвета аорты до 1 мм привело к ряду сдвигов в пуле исследованных соединений в ткани печени: по отношению к ЛО снижались уровни 1- и 3-метилгистидинов, но повышались уровни аланина и аргинина. После сужения просвета аорты до 0,7 мм снижался уровень глутамата, гистидина, аргинина и аланина, но повышался до контрольных значений уровень 1-метилгистидина. Таким образом, изменения в пуле свободных аминокислот при смешанном типе НК (1 мм) отличаются от таковых при перегрузке сердца давлением и развитием гипертрофии (0,7 мм). В первом случае изменения более выражены и характеризуются более высокими уровнями основных аминокислот гистидина, аргинина, но не лизина, а также

аланина. НК не оказала выраженного влияния на уровни АРУЦ и ароматических аминокислот, а также соотношение между ними.

При рассмотрении компонентов пула серосодержащих соединений обращает на себя внимание, что НК сопровождается снижением содержания гомоцистеина в печени (таблица 1). Как было показано нами ранее, НК сопровождается гипергомоцистеинемией [4], что дает возможность предположить иной, чем печень, источник гомоцистеина крови при этой ситуации и/или активацию транспорта гомоцистеина из тканей. В пользу второго может говорить снижение уровней цистеина в печени всех оперированных животных, а у животных опытных групп, кроме этого, уровней таурина и его предшественника – цистеинсульфината (последнее – по отношению к ЛО). Только в группе с сужением просвета аорты до 1 мм отмечалось значимое снижение уровня метионина, таким образом, торможение превращений серосодержащих соединений, вероятно, не связано с доступностью их основного предшественника. Кроме этого, у оперированных животных снижались уровни двух внутриклеточных метаболитов гамма-глутамильного цикла – цистеинилглицина и гамма-глутамилцистеина, что может означать снижение транспорта аминокислот в гепатоциты и биотрансформации веществ, поступающих в печень с помощью гамма-глутамильного цикла. Уровень глутатиона в обеих опытных группах был выше, чем у ЛО, что свидетельствует о торможении, более вероятно, начальных реакций цикла, чем ресинтеза глутатиона. Таким образом, сдвиги в концентрациях свободных серосодержащих соединений в печени при НК являются более выраженными, чем изменения других показателей пула свободных аминокислот, и включают в себя снижение синтеза таурина, а также ингибирование гамма-глутамильного цикла.

В мышцах крыс сужение аорты вызвало повышение уровня 3-метилгистидина, бета-аланина, а также глицина. Сдвиги, вызванные НК, были довольно скудными, однако заметно, что, как и в печени, более выраженные сдвиги наблюдались после сужения аорты до 1 мм. Так, у животных с сужением аорты до 1 мм уровень бета-аланина снижался более чем вдвое, этаноламина – был существенно выше, чем у ЛО, в то время как при сужении аорты до 0,7 мм достоверных различий с ЛО в исследуемых показателях не наблюдалось (таблица 2). Ни один из сдвигов в опытных группах по отношению к интактному либо ЛО, не был достоверным одновременно в обеих опытных группах, что может свидетельствовать, что отдельные показатели аминокислотного пула скелетных мышц при НК малоинформативны. Тем не менее, уровень цистеинсульфиновой кислоты в мышцах при НК был существенно ниже, чем у ЛО, у которых, в свою очередь, он был более чем вдвое выше контроля. Это, однако, не сопровождалось существенными изменениями концентрации таурина, которая в мышцах весьма высока. Так как не изменялся и уровень гипотаурина, можно предполагать, что основным эффектом НК в отношении обмена серосодержащих аминокислот является влияние на цистиноксидазный путь, более активное использование цистеина в синтезе глутатиона либо торможение

транссульфурирования. Для печени, в которой наблюдались более низкие уровни цистеина при неизменном уровне цистатионина (таблица 1) более вероятны первые два пути, но для мышц мы не можем высказать определенного предположения о возможном механизме.

Таблица 2 – Содержание свободных аминокислот и родственных соединений в мышцах крыс через 12 нед после искусственного сужения просвета брюшной аорты, нмоль/г ткани, среднее ± средняя ошибка среднего

	контроль	ложная опер.	опыт (0,7 мм)	опыт (1 мм)
PSer	7,93 ± 0,999	6,37 ± 0,705	5,01 ± 0,64*	5,49 ± 0,575
Glu	1496 ± 259	1367 ± 93,8	1984 ± 235	1075 ± 40,4‡
aAAA	3,41 ± 0,221	4,42 ± 0,39	4,82 ± 0,274*	3,75 ± 0,54
3-MHis	14,8 ± 2,09	25,4 ± 2,02*	20,7 ± 1,14	21,2 ± 1,52
Gly	3348 ± 531	4902 ± 284*	3652 ± 284	4584 ± 169
bAla	7,94 ± 1,14	19,3 ± 2,87*	13 ± 2,64	9,01 ± 2,07†
Ala	1630 ± 227	2025 ± 193	2116 ± 143	2423 ± 79*
EA	45,3 ± 3,65	47,4 ± 2,81	56 ± 3,66	71 ± 11,1*†
Ile	91,9 ± 7,03	107 ± 4,8	112 ± 2,46*	99,9 ± 5,61
CSA	5,12 ± 0,694	13,6 ± 2,33*	5,1 ± 0,591†	4,91 ± 1,79†
Tau	11883 ± 1644	15612 ± 722	17175 ± 1289*	14757 ± 698

В сердце крыс сужение аорты вызвало повышение уровня 3-метилгистидина, бета-аминоизомасляной кислоты, а также аспартата, снижение – уровня саркозина (таблица 3). Сдвиги, вызванные НК, как и в мышцах, были в целом незначительными, однако после сужения аорты до 1 мм наблюдалось повышение уровней бета-аланина и фосфосерина по отношению к интактному контролю, уровень гистидина повышался, а 3-метилгистидина снижался по отношению к ЛО. При сужении аорты до 0,7 мм повышался уровень 1-метилгистидина, оставался сниженным уровень 3-метилгистидина по отношению к ЛО. Уровни саркозина в обеих опытных группах оставались ниже, чем у интактного контроля, но не имели отличий от таковых у ЛО. Таким образом, несмотря на невысокую информативность отдельных показателей аминокислотного пула (как и в мышцах), можно отметить тенденцию к снижению уровня 3-метилгистидина в сердце при НК, т.е. развивающаяся гипертрофия может характеризоваться относительно более низким содержанием распадающихся миофибриллярных белков, являющихся источником 3-метилгистидина. Уровень цистеинсульфината в сердце был снижен уже у ЛО, и его снижение относительно интактного контроля сохранялось в обеих опытных группах.

Дискриминантный анализ пула исследованных соединений в печени крыс выявил, что полная дискриминация групп достигается при использовании критерия включения F=3 и исключения F=2.9 и при этом наиболее информативными ($p<0,05$) являются уровни цистеина, общего глутатиона, аргинина, глутамата и таурина. Эти показатели также достоверно различались при сравнении групп (таблица 1).

Таблица 3 – Содержание свободных аминокислот и родственных соединений в сердце крыс через 12 нед после искусственного сужения просвета брюшной аорты, нмоль/г ткани, среднее ± средняя ошибка среднего

	контроль	ложная опер.	опыт (0,7 мм)	опыт (1 мм)
PSer	13 ± 1,5	14,7 ± 2,11	18,5 ± 0,886	19,9 ± 1,76*
Asp	1558 ± 150	2246 ± 172*	2297 ± 137*	1962 ± 118
Glu	5668 ± 309	5421 ± 259	4540 ± 174*	5333 ± 246
His	114 ± 7,23	124 ± 9,64	124 ± 12	184 ± 13,5*†‡
3-MHis	7,31 ± 0,511	12,2 ± 0,963*	9,25 ± 0,386†	8,96 ± 0,833†
Hse	0,866 ± 0,103	1,12 ± 0,111	0,973 ± 0,142	1,02 ± 0,295
1-MHis	2,04 ± 0,35	1,93 ± 0,155	3,49 ± 0,299*†	2,83 ± 0,276
Arg	362 ± 11,5	391 ± 17,3	342 ± 26,8	425 ± 19,4‡
Ala	1818 ± 78,4	2066 ± 124	1926 ± 90,5	2290 ± 122*
bABA	1,53 ± 0,165	2,28 ± 0,27*	1,59 ± 0,149	1,79 ± 0,159
Sar	6,99 ± 0,453	5,3 ± 0,606*	5,19 ± 0,269*	5,2 ± 0,275*
Met	65,2 ± 3,2	65,9 ± 1,69	63,2 ± 1,52	74,8 ± 2,56*‡
CSA	17 ± 1,54	9,72 ± 1,22*	6,88 ± 1,28*	4,82 ± 0,879*

Расположение отдельных реализаций и групп на плоскости двух корней дискриминатных функций (рисунок 1) подтверждает, что более выраженные различия в пуле исследованных соединений печени имеют место при НК смешанного типа (сужение просвета аорты до 1 мм). Основные различия группы ЛО и группы с наложением спирали 1 мм связаны с корнем 2, который описывал 32% кумулятивной дисперсии. Наиболее сильную связь с величиной корня 2 имели уровни общего глутатиона, аргинина и глутамата (более высокому значению корня соответствовали более высокие значения этих показателей). Эффекты сужения аорты до 0,7 мм относительно ЛО описываются корнем 1 (64,5% дисперсии), положительную связь с которым имели уровни цистеина и таурина. Следует отметить, что по величине корня 1 различия ЛО, с одной стороны, и обеих опытных групп, с другой, были практически одинаковыми, что позволяет считать, что изменения показателей, характеризующих пул серосодержащих соединений, являются наиболее выраженными по отношению к другим показателям пула свободных аминокислот в печени.

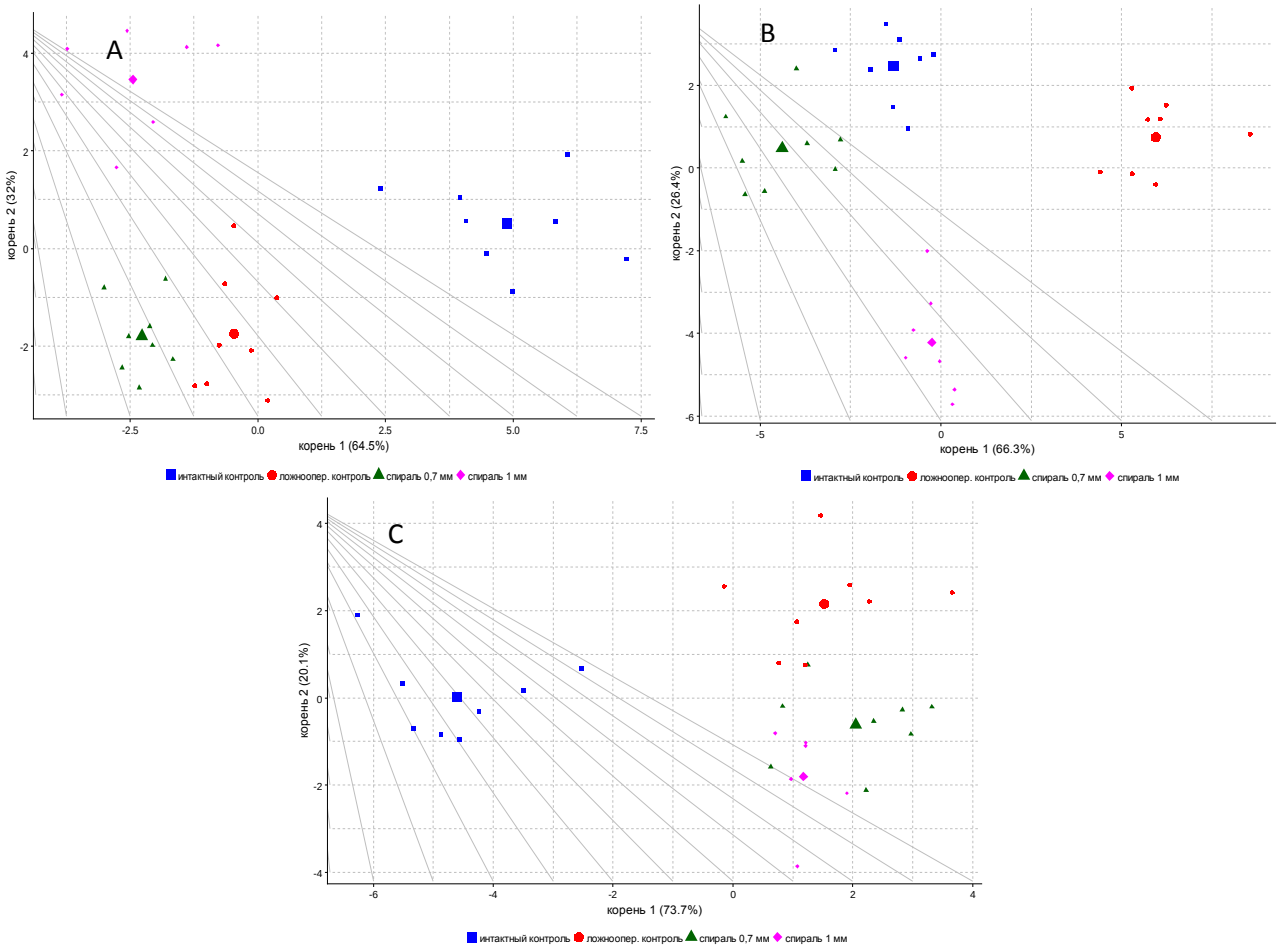


Рисунок 1 – Расположение реализаций и групп на плоскости корней дискриминантных функций при НК (корни 1 и 2): печень (A), мышцы (B), сердце (C)

При дискриминантном анализе пула исследуемых соединений в мышцах с f-критерием для включения F=2,0, для исключения f=1,9 видно, что, несмотря на минимальные изменения абсолютных значений показателей, группы и отдельные реализации отчетливо различаются (полностью корректная классификация реализаций). Наиболее информативными для дискриминации были уровни CSA, этаноламина и фосфоэтаноламина, альфа-аминомасляной кислоты (которую можно рассматривать в качестве продукта транссульфурирования), 3-метилгистидина, саркозина, тирозина и триптофана, а также глутамата, аспарагина и фосфосерина. Расположение отдельных реализаций и групп на плоскости двух корней дискриминатных функций (рис. 1) свидетельствует о том, что основные различия группы ЛО и группы с наложением спирали 0,7 мм были связаны с корнем 1, который описывал 66,3% кумулятивной дисперсии. В наибольшей степени с величиной корня 1 имели уровни CSA, 3-метилгистидина, альфа-аминомасляной кислоты, фосфоэтаноламина и тирозина (положительная связь, меньшие значения корня и перечисленных показателей характерны для НК), а также уровни глутамата и триптофана (отрицательная связь). Эффекты сужения аорты до 1 мм относительно ЛО описываются также корнем 1 (в меньшей степени, чем после сужения аорты до 0,7 мм, но отличия имеют ту же направленность), но в большей степени – корнем 2, положительную связь с которым имели

уровни глутамата, саркозина и фосфосерина, а отрицательную – уровни аспарагина, тирозина, этаноламина и фосфоэтаноламина. Опытная группа характеризовалась меньшими значениями корня 2, чем контрольные, т.е. большие значения последних показателей более свойственны НК.

При дискриминантном анализе пула исследуемых соединений в сердце с f-критерием для включения F=3,0, для исключения f=2,9 видно, что контрольные и опытные группы отчетливо различаются (полностью корректная классификация реализаций), но не опытные группы между собой. Наиболее информативными для дискриминации были уровни CSA, 1- и 3-метилгистидинов, орнитина, глутамина, глицина и гистидина.

Расположение отдельных реализаций и групп на плоскости двух корней дискриминатных функций (рис. 1) свидетельствует о том, что опытных группах и ЛО направленность сдвигов относительно интактного контроля совпадает. Эти сдвиги описываются корнем 1 (73,7% дисперсии). Различия ЛО и опытных групп между собой в основном описываются корнем 2 (20,1%). При этом группа с сужением просвета аорты до 1 мм отстоит от контроля дальше, чем при сужении просвета аорты до 0,7 мм. В наибольшей степени с величиной корня 1 имели уровни CSA, орнинина и глутамина (отрицательная связь), 1- и 3-метилгистидинов (положительная связь, большие значения корня и перечисленных показателей характерны для оперированных крыс, в том числе для НК). Эффекты сужения аорты относительно ЛО описываются корнем 2, положительную связь с которым имели уровни глицина и CSA, а отрицательную – уровни 1-метилгистидина, орнитина и глутамина. Опытные группы характеризовалась меньшими значениями корня 2, чем ЛО, т.е. большие значения последних показателей были более свойственны НК.

Выводы. 1. Изменения в пуле свободных аминокислот печени при НК характеризуются более высокими уровнями гистидина, аргинина и также аланина, торможение синтеза таурина и гамма-глутамильного цикла. 2. Показатели аминокислотного пула мышц при НК изменяются менее выраженно, однако, возможно торможение превращений цистина по цистеиноксидазному пути. 3. При НК в сердце снижается уровень 3-метилгистидина. Эффекты НК описываются более высокими уровнями глицина и CSA и низкими – 1-метилгистидина, орнитина и глутамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени / Л. И. Нефедов, Н. Д. Маслакова, В. М. Цыркунов [и др.] // Новости гепатологии и медицины. – 1997. – № 1(2). – С. 2–10.

2. Дешко, М.С. Характеристика некоторых биогенных аминов при фибрилляции предсердий / М. С. Дешко, В. А. Снежицкий, Е. М. Дорошенко // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 2. – С. 57–68.

3. Дорошенко, Е. М. Лабораторно-диагностическая технология одновременного определения в пробе анализируемого материала (ткани, биологической жидкости) гомоцистеина и других физиологически активных аминотиолов с использованием высокоэффективной жидкостной

хроматографии / Е. М. Дорошенко, Я. И. Новогродская // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2020. – Т. 9, № 1–2. – С. 135–143.

4. Дорошенко, Е. М. Пул свободных аминокислот и родственных соединений в плазме крови при экспериментальной недостаточности кровообращения / Е. М. Дорошенко // Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета, Гродно, 28 сент. 2018 г. : сб. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2018. – С. 282–286.

5. Дорошенко, Е. М. Состояние пула свободных аминокислот в плазме крови при экспериментальной ишемии миокарда / Е. М. Дорошенко // Актуальные проблемы биохимии : сб. материалов науч.-практ. конф., Гродно, 21 мая 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич [и др.]. – Гродно, 2021. – С. 122–125.

6. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551–556.

7. Коган, А. Х. Новая простая методика сужения почечных и других артерий у мелких лабораторных животных в хроническом эксперименте / А. Х. Коган // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1961. – № 1. – С. 112–115.

8. Мамедов, М. Н. Глобальная динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах мира / М. Н. Мамедов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2025. – Т. 13, № 46. – С. 5–11.

9. Мрочек, А. Г. Экстремальная кардиология: профилактика внезапной смерти: руководство для врачей / А. Г. Мрочек, В. В. Горбачев. – М. : Медицинская книга, 2010. – 431 с.

10. Шейбак, В. М. Биологическая роль таурина в организме млекопитающих / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак // Медицинские новости. – 2005. – № 10. – С. 15–18.

11. Amino acids as metabolic substrates during cardiac ischemia / K. J. Drake. V. Y. Sidorov, O. P. McGuinness [et al.] // Experimental Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 237, № 12. – P. 1369–1378.

12. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer / C. T. Quinn, J. C. Griener, T. Bottiglieri [et al] // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15, № 8. – P. 2800–2806.

13. Kynurenines and the respiratory parameters on rat heart mitochondria / H. Baran, K. Staniek, B. Kepplinger [et al.] // Life Sci. – 2003. – Vol. 72, № 10. – P. 1103–1115.

14. Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans / S. Cheng, E. P. Rhee, M. G. Larson [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 18. – P. 2222–2231.

15. Moderate hyperhomocysteinemia provokes dysfunction of cardiovascular autonomic system and liver oxidative stress in rats / R. H. Mendes, C. Mostarda, G. O. Candido [et al.] // Auton. Neurosci. – 2014. – Vol. 180. – P. 43–47.

16. Monoamine oxidases as sources of oxidants in the heart / N. Kaludercic, J. Mialet-Perez, N. Paolocci [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2014. – Vol. 73. – P. 34–42.

17. Role of serotonin 5-HT2A receptors in the development of cardiac hypertrophy in response to aortic constriction in mice / O. Lairez, T. Cognet, S. Schaak [et al.] // J. Neural Transm. – 2013. – Vol. 120, № 6. – P. 927–935.

18. Shen, R. Relationship between amino acid metabolism and inflammation in coronary heart disease (review) / R. Shen, Y. Zhang // Int. J. Mol. Med. – 2025. – Vol. 56, № 2. – P. 120.

ПУЛ БОЛЬШИХ НЕЙТРАЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СЕРДЦЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Баранова А. С., Дорошенко Е. М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Заболевания сердца сохраняют первое место в смертности взрослого населения в мире [1]. Нарушения обмена больших нейтральных аминокислот (БНА), к которым относятся ароматические аминокислоты (ААК) и аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), характерны для патологии мышечной и нервной тканей. При этом известны данные, свидетельствующие о том, что ишемия миокарда в эксперименте сопровождается повышением уровней ААК в плазме крови, поэтому актуально исследование пула свободных аминокислот также и в тканях сердца [2]. Стоит отметить, что ключевой метаболический путь, затрагивающий инфаркт миокарда (ИМ) – это катаболизм ААК, поскольку количество метаболитов фенилаланина (Фен), тирозина (Тир) и триптофана (Трп) весьма значительно изменяется при ишемии [3]. АРУЦ же (валин (Вал), лейцин (Лей) и изолейцин (Иле)) в нормальных условиях могут окисляться в миокарде и использоваться им в качестве дополнительного энергетического топлива, что определяет интерес к изучению изменения их уровней в тканях сердца [4]. Для оценки изменения пула БНА в ишемизированном миокарде используются классический и расширенный индексы Фишера (ИФ), являющиеся отражением баланса анаболических и катаболических процессов в тканях [5]. В последние годы показано, что изменения данного соотношения ассоциированы не только с печеночной патологией, но и с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическое повреждение миокарда [5].

Расширенный ИФ (с учетом Трп) используется по причине участия последнего в кинурениновом пути, связанном с воспалением во время ишемии сердечной мышцы [5]. Примечательно и то, что в доступной литературе основное внимание уделяется метаболизму АРУЦ, тогда как данные о соотношении между различными группами БНА (включая ААК) остаются скудными [6, 7]. При этом соотношение упомянутых аминокислот исследовалось в плазме крови, что отражает системные метаболические процессы, а значит исследование его локального метаболизма в миокарде также приобретает дополнительную актуальность [5].

Цель. Охарактеризовать пул свободных АРУЦ и ААК в миокарде при его экспериментальной ишемии у крыс.

Материалы и методы исследования. Использовали модифицированную модель изадрин-питуитринового ИМ, примененную на 36 белых крысах-самцах гетерогенной популяции, рандомизированных по массе тела перед началом эксперимента [8]. При этом питуитрин был заменен на *Арг*-вазопресиин в дозе 1,6 мкг/кг, близкой по вазопрессорному эффекту к используемой в модели изадрин-питуитринового инфаркта. Животные контрольной группы получали эквиобъемное количество изотонического раствора. Состояние пула АРУЦ и ААК оценивали через 1 и 6 сутки от начала моделирования ИМ, поскольку данные временные рамки соответствуют острой стадии и стадии рубцевания у крыс соответственно [8]. Полученные после забоя животных образцы ткани (миокарда) гомогенизировали, для анализа использовали хлорнокислые экстракты. Свободные ААК и АРУЦ сердца определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией *о*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции [9]. При всех определениях использовался прибор ВЭЖХ Agilent 1200. Данные анализировали с помощью программы Agilent OpenLab CDS C.01.05, пакетов Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q) и бесплатного пакета статистических программ R бутстрепированным t-критерием Стьюдента с проверкой непараметрическим тестом Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Содержание Тир через 1 сутки после ИМ по сравнению с контролем увеличилось на 42,12%, через 6 сутки – значимо не отличалось от него (таблица 1, здесь и далее приводятся только статистически значимые изменения, $p < 0,05$). Концентрация Трп повысилась на 23,36% и 22,33% соответственно (табл. 1). Содержание Фен через 1 сутки не отличалось от контроля, через 6 сутки – повысилось на 12,5% (табл. 1). Таким образом, содержание свободных ААК в поврежденном миокарде повышается, что может означать активацию протеолиза, более выраженную на ранних стадиях повреждения, и может объяснять повышение их уровней в плазме, сообщавшееся в [2]. Миокард использует свободные аминокислоты в качестве предшественников биологически активных соединений (биогенных моноаминов, продуктов пирролазного расщепления Трп) [10], поэтому повышение уровней ААК в сердце может также приводить к повышению скорости их синтеза.

Таблица 1 – Расчетные данные изменения пула БНА при экспериментальной ишемии миокарда (здесь и далее данные соответствуют: ОИМ – острый инфаркт миокарда, К – контроль; СНЗ – статистически не значимо):

БНА	$\frac{(\text{ОИМ1сутки} - \text{К1сутки}) * 100\%}{\text{К1сутки}}$	$\frac{(\text{ОИМ6сутки} - \text{К6сутки}) * 100\%}{\text{К6сутки}}$
Тир	↑ 42,12%*	СНЗ (↑ 3,39%)
Трп	↑ 23,36%*	↑ 22,33%*
Фен	СНЗ (↑ 6,25%)	↑ 12,50%*
Вал	↑ 61,90%*	СНЗ (↑ 11,29%)
Иле	СНЗ (↑ 13,87%)	СНЗ (↑ 5,60%)
Лей	↑ 55,68%*	СНЗ (↑ 1,96%)

Содержание Вал через 1 сутки после ИМ по сравнению с контролем увеличилось на 61,90%, через 6 сутки – значимо не отличалось от него (табл. 1). Концентрация Иле в обоих случаях не отличалось от контроля (табл. 1). Содержание Лей через 1 сутки повысилось на 55,68%, через 6 сутки – не отличалось от контроля (табл. 1). Таким образом, содержание АРУЦ в миокарде повышается в острой фазе ИМ (по крайней мере, Вал и Лей). Это может означать усиленное использование альтернативных энергетических субстратов миокардом в условиях ишемии, включая АРУЦ [4]. Однако нарушенный митохондриальный энергетический метаболизм не позволяет последним расходоваться на нужды поврежденных тканей, что приводит к их накоплению, метаболической перегрузке клеток (проявляющейся усилением β-окисления жирных кислот, увеличением потребности в кислороде и накоплением липотоксических продуктов) и, как следствие, может усугубить повреждение миокарда [6].

Использование ИФ в настоящем исследовании позволяет интегрально оценить изменения пула БНА в миокарде при экспериментальной ишемии и проследить их динамику на различных стадиях патологического процесса, поскольку данный индекс может рассматриваться как маркер метаболической дисфункции при сердечной патологии [5]. Общепринятый расчет ИФ осуществляется как отношение суммарной концентрации АРУЦ (Лей+Иле+Вал) к суммарной концентрации ААК (Тир+Фен) [5]. Поскольку Трп, наряду с Фен и Тир, также входит в пул БНА и конкурирует с АРУЦ за транспорт (используя один и тот же транспортер LAT1), его включение в расчет модифицированного (расширенного) ИФ позволяет более полно охарактеризовать изменения аминокислотного пула при ишемии миокарда [11], хотя возможности интерпретации такого индекса нуждаются в более глубоком исследовании. Так, первоначально (на 1 сутки) выявили повышение как стандартного, так и расширенного ИФ (табл. 2), что может быть связано с накоплением АРУЦ вследствие нарушения их катаболизма в условиях острой ишемии [4, 5, 6, 7]. При этом, разнонаправленные изменения ИФ в плазме крови и ткани миокарда, вероятно, отражают различия между системным

и локальным метаболическим ответом на ишемическое повреждение: плазменный аминокислотный профиль характеризуется относительным преобладанием ААК и соответствующим снижением ИФ в острую стадию ИМ, тогда как в тканях миокарда баланс смещен в сторону АРУЦ, то есть повышения ИФ [5]. Однако к 6 суткам оба индекса снижались (таблица 2). Данный переход может свидетельствовать о смене направленности метаболических сдвигов при переходе от острой стадии к стадии рубцевания – о нарастающем дисбалансе ААК и АРУЦ с преобладанием ААК на 6 сутки [5]. При этом модифицированный индекс демонстрирует более выраженное снижение, что может быть обусловлено дополнительным вкладом Трп в общий пул ААК.

Таблица 2 – Расчетные данные ИФ:

Обычный (ИФ = (Вал + Лей + Иле)/(Фен + Тир))		Расширенный (ИФ = (Вал + Лей + Иле)/(Фен + Тир + Трп))	
К1сутки	2,03	К1сутки	1,40
К6сутки	1,72	К6сутки	1,28
ОИМ1сутки	2,55	ОИМ1сутки	1,74
ОИМ6сутки	1,68	ОИМ6сутки	1,22

Помимо вышеописанных изменений пула ААК, значимым индикатором нарушения окислительных превращений и стресс-индуцированной ферментативной дисфункции является соотношение Фен/Тир, отражающее активность фермента фенилаланингидроксилазы, которая отвечает за превращение Фен в Тир [12]. Выяснили, что на ранних сроках (1 сутки) происходит снижение соотношения Фен/Тир (таблица 3), что может свидетельствовать об активации гидроксилирования Фен и усиленном образовании Тир, необходимого для синтеза биологически активных соединений в условиях острого стресса, либо о торможении катаболизма Тир. На 6 сутки отмечалось повышение соотношения Фен/Тир (таблица 3), что может говорить о торможении активности фенилаланингидроксилазы в результате гипоксии и/или истощения пула кофакторов (тетрагидробиоптерина), приводящем к накоплению Фен [13].

В качестве дополнительного показателя метаболизма Трп нами было рассмотрено соотношение концентраций кинуренина (Кин) и Трп. Согласно литературным данным, при сердечно-сосудистых заболеваниях активация кинуренинового пути обычно сопровождается повышением упомянутого соотношения [14]. Однако в настоящем исследовании в тканях миокарда изменения соотношения Кин/Трп носили слабо выраженный характер и не достигали статистической значимости (табл. 3). Тем не менее, наблюдаемая картина может быть связана с тканеспецифическими особенностями метаболизма Трп и перераспределением его в альтернативные метаболические пути на ранних стадиях ишемического повреждения (некинурениновые). Также в отличие от системных изменений, описанных

в клинических исследованиях, возможно ограничение активности ферментов кинуренинового пути в условиях локального ишемического повреждения [14].

Таблица 3 – Расчетные данные соотношения Фен/Тир и Кин/Трп:

Фен/Тир		Кин/Трп	
К1сутки	1,86	К1сутки	0,06
К6сутки	1,29	К6сутки	0,05
ОИМ1сутки	1,39	ОИМ1сутки	0,05
ОИМ6сутки	1,40	ОИМ6сутки	0,04

Полученные результаты позволяют говорить о многоуровневой перестройке аминокислотного гомеостаза при ишемии миокарда, включающую нарушения энергетического метаболизма, ферментативной активности, а также регуляции обмена БНА.

Выводы. В условиях ишемии миокарда отмечается накопление как АРУЦ, так и ААК, что указывает на нарушение их метаболизма в кардиомиоцитах. Повышение содержания свободных ААК при ИМ в сердце является источником повышения их уровней в плазме крови.

Динамика ИФ носит фазовый характер: в острую стадию наблюдается повышение, которое на стадии рубцевания сменяется снижением. Раннее увеличение индексов, вероятно, связано с преимущественным накоплением АРУЦ. Последующее снижение ИФ может свидетельствовать о нарастающем дисбалансе с преобладанием ААК. В отличие от миокарда, в плазме крови в острый период ишемии наблюдается снижение ИФ. Полученные данные позволяют предположить различия между системным и локальным метаболическим ответом при ИМ.

Изменение соотношения концентраций Фен/Тир может говорить о переходе от компенсаторной активации их катаболизма к нарушению превращения Фен в Тир. Изменения Кин/Трп носят слабо выраженный характер, что может быть связано с тканеспецифическими особенностями метаболизма Трп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов, М. Н. Глобальная динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах мира / М. Н. Мамедов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2025. – Т. 13, № 46. – С. 6.

2. Дорошенко, Е. М. Состояние пула свободных аминокислот в плазме крови при экспериментальной ишемии миокарда / Е. М. Дорошенко // Актуальные проблемы биохимии : сб. материалов науч.-практ. конф., Гродно, 21 мая 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич [и др.]. – Гродно, 2021. – С. 122–125.

3. Intestinal microbial metabolites are linked to severity of myocardial infarction in rats / V. Lam, J. Su, A. Hsu [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. e0160840.

4. Amino acids as metabolic substrates during cardiac ischemia / K. J. Drake. V. Y. Sidorov, O. P. McGuinness [et al.] // Experimental Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 237, № 12. – P. 1369–1378.

5. Usefulness of the plasma branched-chain amino acid/aromatic amino acid ratio for predicting future cardiac events in patients with heart failure / H. Hiraiwa, T. Okumura, T. Kondo [et al.] // Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 75, № 6. – P. 689–696.

6. Branched chain amino acids exacerbate myocardial ischemia/reperfusion vulnerability via enhancing GCN2/ATF6/PPAR-α pathway-dependent fatty acid oxidation / Y. Li, Z. Xiong, W. Yan [et al.] // Theranostics. – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 5623–5640.

7. Defective branched chain amino acid catabolism contributes to cardiac dysfunction and remodeling following myocardial infarction / W. Wang, F. Zhang, Y. Xia [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2016. – Vol. 311, № 5. – P. H1160–H1169.

8. Моделирование поражений миокарда различной степени выраженности / К. М. Резников, А. Н. Леонов, Р. И. Китаева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1985. – Т. XCIC, № 5. – С. 532–534.

9. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551–556.

10. Каравай, П. А. Аминокислоты – регуляторы метаболизма при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (обзор) / П. А. Каравай, Л. И. Нефёдов, А. А. Глазев // Актуальные проблемы экологии : сб. науч. ст. / ГрГУ им. Я. Купалы ; сост.: О. В. Павлова, А. Е. Каревский. – Гродно, 2022. – С. 126–127.

11. Singh, N. Insights into the structure, function, and ligand discovery of the large neutral amino acid transporter 1, LAT1 / N. Singh, G. F. Ecker // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 1278.

12. Arnold, G. Phenylalanine hydroxylase deficiency / G. Arnold, J. Vockley // GeneReviews / ed.: M. P. Adam [et al.]. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/ (date of access: 29.03.2026).

13. Bendall, J. K. Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease / J. K. Bendall, G. Douglas, E. McNeill [et al.] // Antioxidant & Redox Signaling. – 2014. – Vol. 20, № 18. – P. 3040–3077.

14. Shen, R. Relationship between amino acid metabolism and inflammation in coronary heart disease (review) / R. Shen, Y. Zhang // Int. J. Mol. Med. – 2025. – Vol. 56, № 2. – P. 120.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МРНК ВАКЦИН ПРОТИВ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Белоус А.В., Леднёва И.О.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Несмотря на значительный прогресс в борьбе с онкологическими заболеваниями, они остаются второй причиной смертности во всем мире [6]. На сегодняшний день для лечения злокачественных новообразований (ЗНО) используются различные методы лечения. Особый интерес представляет иммунотерапия рака, которая направлена на активацию специфического иммунитета хозяина, что приводит к угнетению роста опухоли и, в конечном итоге, к уменьшению ее размеров, а также повышению общей выживаемости [13]. Многообещающие перспективы борьбы со ЗНО ожидаются от противораковых вакцин. Особенно привлекательны вакцины на основе матричной РНК (мРНК) [10, 14].

Цель. Обобщение имеющихся данных о механизмах действия мРНК вакцин против опухолевых заболеваний.

Материалы и методы исследования. Поиск опубликованных с января 2015 г. по сентябрь 2025 г. научных публикаций в электронных ресурсах Pubmed, PMC, Академия Google.

Результаты и их обсуждение. Полностью механизм действия во многих случаях не известен (не опубликован). Основная идея терапевтических мРНК вакцин – преодолеть способность раковых клеток «маскироваться» под здоровые и ускользать от иммунного надзора [15]. Вакцина предоставляет иммунной системе точные «портреты» мишеней – опухолеспецифических антигенов. Мутации в опухолевых клетках изменяют аминокислотные последовательности белков, которые затем транслируются и преобразуются в короткие пептиды, называемые неоантигенами опухоли. Будучи не аутоантигенами, неоантигены взаимодействуют с молекулами главного комплекса гистосовместимости, и запускают противоопухолевый иммунный ответ.

Дизайн и производство вакцины. У пациента берут образец опухоли, секвенируют, чтобы найти неоантигены, характерные для его рака. Вакцины на основе мРНК получают путем транскрипции in vitro из линейной ДНК-матрицы, в качестве которой выступает плазмида, с использованием различных РНК-полимераз бактериофагов. Синтезированная мРНК помимо кодирующей последовательности должна содержать кэп-структуру на 5′-конце, UTR и полиаденилирование на 3′-конце.

Существуют два основных подхода к добавлению кэп-структуры на 5′-конец мРНК. Первый основан на использовании ферментов вируса коровьей оспы, один из которых добавляет m7GpppN, а второй – 2-О-метильную группу к предпоследнему нуклеотиду, в результате формируется 5′-кэп, идентичный по структуре эукариотическим мРНК.

Второй, наиболее часто используемый подход, заключается во включении синтетических аналогов (например, антиреверсные ARCAs или m 7,3′-O2 GpppG) при транскрипции in vitro. Добавление UTR используется для повышения эффективности трансляции и повышения стабильности мРНК [20]. Для быстрой деградации мРНК в 3′-UTR могут включаться элементы, богатые аденин-урацил последовательностями [11]. Поли(А)-хвост может быть сконструирован путем введения последовательностей тимина в ДНК, что является более предпочтительным подходом, так как использование рекомбинантной поли(А)-полимеразы для удлинения транскрибированной РНК in vitro после транскрипции часто приводит к образованию поли(А)-хвостов различной длины.

Еще одним способом «улучшить» свойства мРНК-вакцин является использование химически модифицированных нуклеотидов. Так, включение модифицированного псевдоуридина повышает стабильность и трансляцию РНК, также включение химически модифицированных нуклеотидов приводит к снижению иммуногенности векторов [8]. Для каждого выбранного неоантигена синтезируется мРНК, несущая код этого белка. мРНК упаковывается в липидные наночастицы (ЛНЧ), которые защищают ее от разрушения ферментами и обеспечивают доставку внутрь клетки [12].

Введение и поглощение. Вакцину вводят внутримышечно или подкожно. ЛНЧ поглощаются иммунными клетками мышц, кожи и дренирующих лимфатических узлов в месте инъекции [4].

Производство антигена. После высвобождения в цитоплазму клетки-хозяина, мРНК захватывается рибосомами, которые считывают генетический код и синтезируют белки-неоантигены. Клетка пациента сама производит целевой раковый антиген, который является «белком–копией», не представляющий опасности [3].

Презентация антигена и активация Т-клеток. Неоантиген расщепляется на пептиды с помощью молекул MHC I и MHC II класса главного комплекса гистосовместимости. Комплекс «MHC I + пептид» выносится на поверхность дендритной клетки, которая мигрирует в лимфатический узел. Здесь она представляет антиген Т-лимфоцитам (CD8+). Это приводит к их активации, клональной экспансии и превращению в армию цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), или Т-киллеров. MHC II представляет пептиды Т-хелперам (CD4+), координирующим иммунный ответ, помогая активировать CD8+ Т-клетки и В-лимфоциты [9].

Поиск и уничтожение. Активированные CTL покидают лимфоузел, циркулируют по организму и идентифицируют раковые клетки, на поверхности которых представлены те самые пептиды неоантигенов (через MHC I). Узнав свою цель, Т-клетка запускает механизм уничтожения раковой клетки двумя путями. Выделяет перфорины и гранзимы, которые проделывают отверстия в мембране раковой клетки и запускают в ней апоптоз. Активирует рецепторы смерти (например, Fas) на раковой клетке [17]. Поскольку этот антиген присутствует в основном или только на раковых клетках, здоровые клетки остаются нетронутыми.

Преимущества мРНК подхода в онкологии:

Высокая специфичность: можно нацеливаться на уникальные мутации конкретной опухоли пациента (персонализированные вакцины).

Безопасность: мРНК не интегрируется в геном человека, является временной матрицей, быстро деградируя после выполнения своей задачи [14].

Быстрое производство: как только известна последовательность антигена, создать мРНК вакцину можно очень быстро, что критично для персонализированного подхода [5].

Сильный Т-клеточный ответ: механизм действия оптимально нацелен на индукцию именно цитотоксических Т-лимфоцитов – главных "киллеров" раковых клеток [9].

Однако, несмотря на огромный потенциал, есть и сложности.

Иммуносупрессивная микросреда опухоли: опухоль создает вокруг себя среду, которая подавляет активность иммунных клеток. Поэтому мРНК вакцины часто используют в комбинации с иммунотерапией.

Гетерогенность опухоли: раковые клетки в одной опухоли могут иметь разные наборы мутаций. Нужно выбирать антигены, общие для всех клеток, или использовать "коктейли" из мРНК.

Улучшение доставки: обеспечить эффективную доставку вакцины во все целевые клетки остается технической задачей.

По данным на 2025 год глобальная медицинская наука активно исследует потенциал мРНК-вакцин в борьбе с онкологическими заболеваниями, результатом чего является проведение более 150 клинических испытаний, охватывающих широкий спектр раковых патологий [19].

На текущий момент имеется лишь одна завершенная публикация исследования фазы 2b, с участием 157 пациентов, проведенного компанией Moderna. Данное исследование было посвящено оценке эффективности mRNA-4157, представляющей собой индивидуализированную мРНК-вакцину, способную кодировать до 34 неоантигенов, у пациентов, перенесших полное удаление меланомы кожи IIIБ-IV стадии. Лечение проводилось в адъювантном режиме, то есть после хирургического вмешательства с целью предотвращения рецидива заболевания [18]. Сочетание методов лечения оказалось значительно более эффективным, продемонстрировав снижение вероятности возвращения заболевания или летального исхода на 44% (HR=0,561 [95% CI 0,309-1,017]; двустороннее p=0,053) по сравнению с применением пембролизумаба в качестве монотерапии. Нежелательными явлениями, ассоциированными с вакциной, были усталость, боль в месте инъекции и озноб.

В настоящее время фармацевтическая компания Moderna осуществляет четыре клинических испытания на второй и третьей фазах. Эти исследования сфокусированы на оценке применения мРНК-вакцин в сочетании с иммунотерапевтическими препаратами. Целью терапии является усиление ответа организма на лечение а адъювантном режиме при таких онкологических заболеваниях, как меланома кожи, немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточный рак кожи и почечно-клеточный рак.

Клинические испытания первой фазы экспериментального препарата от BIONTECH, известного как Цевумеран, были проведены для оценки его эффективности в различных режимах. В рамках монотерапии, в ходе которой участвовал 31 пациент, препарат применялся в возрастающих дозировках. Также была изучена комбинация Цевумерана с атезолизумабом, в которой приняли участие 183 пациента. Оба исследования охватывали группу пациентов со ЗНО, находившимися на стадиях местно-распространенного или метастатического заболевания [7]. Исследователи сообщили о следующих результатах: один пациент с раком желудка продемонстрировал полный ответ на монотерапию. В комбинированной терапии полный ответ был достигнут у пациента с раком прямой кишки, а частичный ответ – у пациента с раком молочной железы. Среди пациентов с меланомой и раком почки, ранее не получавших ингибиторы контрольных точек, общая частота объективного ответа составила 33,3%. Более того, у 71% протестированных пациентов вакцина инициировала новые или усилила имеющиеся Т-клеточные ответы, нацеленные как минимум на один из закодированных неоантигенов.

Опубликованы результаты еще одного одноцентрового исследования 1-й фазы по оценке эффективности и безопасности Цевумерана, где показано, что адъювантный аутоген Цевумеран, в сочетании с Атезолизумабом и Мфолфириноксом вызывает значительную активность Т-клеток у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы после операции [16].

В настоящее время инициировано проведение 2-й фазы испытания данной вакцины, в рамках которого оценивают эффективность и безопасность данной мРНК-вакцины в сочетании с Атезолизумабом и химиотерапией по схеме с Мфолфириноксом по сравнению с Мфолфириноксом в монотерапии у пациентов с локализованным раком поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции [1]. Результаты на настоящее время не представлены. В настоящее время компания BioNTech располагает четырьмя вакцинами, которые находятся на второй или третьей стадии клинических испытаний.

В 2025 году в Российской Федерации было положено начало деятельности Научно-технологического центра, ориентированного на развитие технологий, связанных с мРНК. Эта инициатива объединила экспертизу и ресурсы семнадцати ведущих учреждений страны в области науки и медицины.

Российскими научно-исследовательскими центрами, входящими в структуру Министерства здравоохранения, такими как НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, НМИЦ радиологии и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, была разработана первая мРНК-вакцина под названием "Неоонковак". Данный препарат предназначен для терапии меланомы, представляющей собой одну из самых злокачественных и быстропрогрессирующих форм новообразований кожи. Второй инновационный препарат создали учёные из ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России, который

представляет собой пептидную вакцину под названием "Онкопепт" и нацелена на борьбу с колоректальным раком [2].

Вывод. Анализ научной литературы показывает, что мРНК вакцины от рака работают как "программа тренировки" для иммунной системы, предоставляя ей точные мишени для атаки. мРНК вакцины от рака – это мощный и гибкий инструмент, который в комбинации с другими методами иммунотерапии открывает новую эру в лечении онкологических заболеваний.

Международные исследования, проведенные такими компаниями-лидерами, как Moderna и BioNTech, демонстрируют многообещающие результаты. Несмотря на то, что ни одна из вакцин еще не прошла официальное одобрение для широкого применения, стремительный прогресс в исследованиях и значительные объемы инвестиций указывают на неизбежное наступление этой терапевтической трансформации.

ЛИТЕРАТУРА

1. мРНК-технологии в борьбе с онкологическими заболеваниями: мировой опыт клинических исследований и опыт внедрения в Российской Федерации / Д. В. Багдасарова, Л. В. Болотина, И. А. Леухина [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2025. – Т. 14, № 6. – С. 69–77.
2. Синицина, Н. Минздрав России одобрил клиническое применение двух неоантигенных онковакцин / Н Синицина // Фармацевтический вестник. – 2025. – URL: https://pharmvestnik.ru/content/news/minzdrav-rossii-odobril-klinicheskoe-primenenie-dvuh-neoantigennyh-onkovakcin.html (дата обращения: 15.03.2026).
3. Якупов, Т. Р. Молекулярная биотехнология. Биоинженерия: учебное пособие / Т. Р. Якупов. – Казань : Казанская ГАВМ, 2018. – 157 с.
4. Cullis, P. R. Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies / P. R. Cullis, M. J. Hope // J. Molecular Therapy. – 2017. – Vol. 7, № 25. – P. 1467–1474. – doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.013.
5. mRNA vaccines in tumor targeted therapy: mechanism, clinical application, and development trends / Y. Gao, L. Yang, Z. Li [et al.] // J. Biomarker Research – 2024. – Vol. 12, № 93. – P. 1-40. – doi: 10.1186/s40364-024-00644-3.
6. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–263. – doi: 10.3322/caac.21660.
7. Lopez, J. Au togene cevumeran with or without atezolizumab in advanced solid tumors: a phase 1 trial / J. Lopez, T. Powles, F. Braiteh [et al.] // J. Nat Med. – 2025. – Vol. 31. – P. 152–164. – doi: 10.1038/s41591-024-03334-7.
8. Lundstrom, K. Latest development on RNA-based drugs and vaccines / K. Lundstrom // J. Future Sci OA. – 2018. – Vol. 5, № 4. – FSO300. – doi: 10.4155/fsoa-2017-0151.

9. Melief, C. J. Therapeutic cancer vaccines / C. J. Melief, T. van Hall, R. Arens [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2015. – Vol. 9, № 135. – P. 3401-3412. – doi: 10.1172/JCI80009.

10. Miao, L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy / L. Miao, Y. Zhang, L. Huang // J. Molecular Cancer. – 2021. Vol. 1, № 20. – P. 2-23. – doi: 10.1186/s12943-021-01335-5.

11. Modulation of mRNA stability as a novel therapeutic approach / W. Eberhardt, A. Doller, El.-S. Akool, J. Pfeilschifter // J. Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 1, № 114. – P. 56-73. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.01.002.

12. mRNA vaccines – a new era in vaccinology / N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, D. Weissman // J. Nature Reviews Drug Discovery. – 2018. – № 4. – P. 261–279. – doi: 10.1038/nrd.2017.243.

13. mRNA Vaccines: The Dawn of a New Era of Cancer Immunotherapy / Z. Deng, Y. Tian, J. Song [et al.] // J. Fronties Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-15. – doi: 10.3389/fimmu.2022.887125.

14. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases / S. Qin, X. Tang, Y. Chen [et al.] // J. Signal Transduct Target Ther. – 2022. – Vol. 1, № 7. – P. 1-34. – doi: 10.1038/s41392-022-01007-w.

15. Phase 2 gene therapy trial of an anti-HIV ribozyme in autologous CD34+ cells / R.T. Mitsuyasu, T. C. Merigan, A. Carr [et al.] // J. Nature Medicine. – 2009. – Vol. 3, № 15. – P. 285-292. – doi: 10.1038/nm.1932.

16. Per sonalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer / L. A. Rojas, Z. Sethna, K. C. Soares [et al.] // J. Nature. – 2023. – Vol. 618. – P. 144–150. – doi: 10.1038/s41586-023-06063-y.

17. Schumacher, T. N. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science / T. N. Schumacher, R. D. Schreiber // J. Science. – 2015. – Vol. 348, № 6230. – P. 69-74. – doi: 10.1126/science.aaa4971.

18. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study / J. S. Weber, M. S. Carlino, A. Khattak [et al.] // Lancet. – 2024. – Vol. 403, № 10427. – P. 632–644. – doi: 10.1016/S0140-6736(23)02268-7.

19. mRNA Cancer Vaccines: From Pandemic Paradigm to Personalized Oncology Therapeutics / B. Yang, J. Liu, Y. Li, X. Liu // J. Cancer innovation. – 2025. – Vol. 4, № 6. – P. e70041. – doi: 10.1002/cai2.70041.

20. Youn, H. Modified mRNA as an alternative to plasmid DNA (pDNA) for transcript replacement and vaccination therapy / H. Youn, J. K. Chung // J. Expert Opin Biol Ther. – 2015. Vol. 9, № 15. – P. 1337-1348. – doi: 10.1517/14712598.2015.1057563.

БИОХИМИЯ СНА

Грицук Б.Д., Леднёва И.О.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Актуальность. Сон – это генетически детерминированное состояние организма, характеризующееся закономерной сменой циклов, фаз и стадий. Это жизненная потребность: недостаток сна ухудшает качество жизни и утяжеляет течение соматических заболеваний.

Цель. Цель данной научной работы заключается в рассмотрении ключевых биохимических механизмов, регулирующих цикл «сон – бодрствование» и его восстановительные функции.

Материалы и методы. Данная научная работа является обзором, основанным на поиске и анализе на основе современных публикаций из баз данных eLibrary.ru и Google Scholar.

Результаты и обсуждение. Сон долгое время воспринимался как пассивное состояние покоя, однако современная наука рассматривает его как сложный, активный и жизненно необходимый биологический процесс. С позиций биохимии сон представляет собой результат тонкого баланса и циклического взаимодействия десятков нейромедиаторов, гормонов и других биологически активных веществ. Нарушение этого равновесия приводит к расстройствам сна, которые негативно сказываются на когнитивных функциях, иммунитете, метаболизме и общем состоянии здоровья [1].

Переход между состояниями сна и бодрствования напоминает «перетягивание каната» между активирующей и тормозящей системами. В течение суток наблюдается характерная динамика гормональной активности: с 6 до 12 часов дня отмечается повышенный рост кортизола, с 12 до 18 часов идет активная выработка гормонов щитовидной железы, с 18 до 24 часов растет уровень мелатонина, а с 24 до 6 часов увеличивается концентрация соматотропина [2]. Мелатонин передает сигнал о наступлении ночи в супрахиазматическое ядро – «внутренние часы» организма, подготавливая тело ко сну, снижая температуру тела и артериальное давление. Основная порция гормона роста выделяется в глубоких стадиях медленного сна, стимулируя рост и восстановление тканей.

В период бодрствования доминируют возбуждающие нейромедиаторы. Норадреналин вырабатывается в мозговом веществе надпочечников и влияет на голубое пятно, повышая внимание, бдительность и участвуя в реакции «бей или беги». Серотонин регулирует настроение и аппетит, а в контексте сна помогает инициировать сон, подавляя системы бодрствования. Гистамин является одним из ключевых компонентов бодрствования: антигистаминные препараты вызывают сонливость именно потому, что блокируют его рецепторы. Орексин (гипокретин) – нейропептид – играет роль стабилизатора бодрствования, не допуская случайного перехода ко сну; его отсутствие является причиной нарколепсии. Главный тормозной медиатор мозга – гамма-

аминомасляная кислота (ГАМК) – ингибирует активность центров бодрствования, продуцирующих норадреналин, серотонин и гистамин. Нейропептид галанин, который часто выделяется вместе с ГАМК из нейронов VLPO, усиливает этот тормозной эффект [3].

Медленный сон (NREM-сон) представляет собой фазу восстановления. Аденозин, являющийся побочным продуктом метаболизма АТФ – основного источника энергии в клетке, в течение дня накапливается в мозге, создавая гомеостатическое давление сна [4]. Аденозин подавляет возбуждающие нейроны и активирует тормозные нейроны VLPO. Кофеин блокирует аденозиновые рецепторы, тем самым предотвращая чувство сонливости. Серотонин на этом этапе начинает снижать свою активность после первоначальной роли в инициации сна.

Быстрый сон (REM-сон) – это фаза сновидений и высокой мозговой активности. REM-он нейроны в мосту активно выделяют ацетилхолин, который создает высокоамплитудную активность коры головного мозга, аналогичную бодрствованию. Ключевой особенностью REM-сна является полное отключение моноаминовых систем – норадреналина и серотонина. Их отсутствие объясняет мышечный паралич (атонию), благодаря которому мы не разыгрываем сны, а также эмоциональную, нередко несвязную природу сновидений [5].

Важнейшая восстановительная функция сна связана с очищением мозга. Во время глубокого сна пространство между клетками мозга увеличивается на 60%, что открывает так называемую глимфатическую систему – своеобразную «водопроводную сеть», по которой спинномозговая жидкость активно омывает мозг [4]. Ключевую роль в этом процессе играет аденозин: он не только сигнализирует о необходимости сна, но и помогает расширить межклеточные каналы, делая «помывку» более эффективной. В результате мозг выводит токсичные продукты метаболизма, накопившиеся за день бодрствования, в том числе бета-амилоидные белки, связанные с развитием болезни Альцгеймера. Таким образом, аденозин выступает в роли главного «технолога ночной уборки», а сон можно назвать генеральной уборкой мозга.

Другой важный защитный механизм реализуется во время фазы быстрого сна. Несмотря на высокую активность двигательной коры головного мозга, наши мышцы оказываются полностью обездвижены – это состояние называется атонией. За этот паралич отвечает тонкий баланс двух типов нейромедиаторов. Нейроны, отвечающие за движения, активны и посылают сигналы с помощью возбуждающего нейромедиатора глутамата. Одновременно специальные клетки в стволе мозга массово выделяют тормозные нейромедиаторы ГАМК и глицин, которые блокируют мотонейроны в спинном мозге, не позволяя сигналам от мозга достичь мышц. Этот биохимический паралич является жизненно важным защитным механизмом, предотвращающим физическое разыгрывание снов и связанные с этим травмы.

Недостаток сна вызывает серьезный гормональный дисбаланс, нарушая работу эндокринной системы. Недосып повышает уровень гормона стресса кортизола и гормона голода грелина, одновременно снижая уровень

мелатонина и гормона сытости лептина. Грелин подает в мозг сигнал о голоде; во сне его уровень естественным образом снижается, поскольку организм в состоянии покоя не требует поступления пищи. Лептин, напротив, сигнализирует мозгу о насыщении; во сне его уровень повышается, подавляя чувство голода и позволяя спать, не просыпаясь от желания поесть. При регулярном недосыпе (менее 7–8 часов) этот гормональный дисбаланс приводит к повышенному аппетиту, тяге к калорийной, сладкой и жирной пище, а также к риску переедания и набора веса Недостаток сна снижает чувствительность клеток к инсулину, что повышает риск развития диабета 2-го типа. Кортизол – не только «гормон стресса», но и ключевой регулятор циркадных ритмов. В норме вечером и ночью уровень кортизола минимален, что позволяет вырабатываться мелатонину и способствует засыпанию и поддержанию глубокого восстановительного сна. Под утро (примерно в 4–6 часов) уровень кортизола начинает резко расти, достигая пика через 30 минут после пробуждения; этот «кортизоловый бустер» помогает проснуться и подготовить организм к новому дню [5]. Высокий уровень кортизола ночью – частая причина бессонницы и поверхностного сна, возникающая из-за хронического стресса, неправильного режима дня или яркого света по вечерам. Низкий уровень кортизола утром приводит к ощущению разбитости и усталости даже после 8 часов сна, что может свидетельствовать об истощении надпочечников или нарушениях эндокринной системы. Длительное повышение уровня кортизола вызывает постоянное напряжение нервной системы, проблемы с давлением и снижение иммунитета.

Вывод. Биохимия сна представляет собой высокоорганизованную и циклическую систему, в которой десятки нейромедиаторов и гормонов находятся в динамическом равновесии. Этот сложный химический механизм обеспечивает не только процесс засыпания и смены фаз сна, но и лежит в основе его восстановительных функций: консолидации памяти, очистки мозга от токсинов, регуляции метаболизма и эндокринной системы. Понимание биохимических основ сна позволяет разрабатывать более эффективные методы лечения его расстройств и подчеркивает жизненную необходимость полноценного сна для поддержания здоровья человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова, И. В. Биохимия сна: основные механизмы и процессы / И. В. Иванова. – Минск : БГУ, 2021. – С. 20-45.

2. Ковалёва, Т. С. Нейромедиаторы сна: роль и влияние на организм человека / Т. С. Ковалева // Вестник Белорусского медицинского университета. – 2020. – № 3. – С. 45–52.

3. Ковальзон, В. М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла "бодрствование-сон" / В. М. Ковальзон. – М. : Бином, 2012. – 239 с.

4. Физиологические аспекты сна / Н. Чечик, Ю. Рушкевич, И. Абельская, С. Лихачев // Наука и инновации. – 2017. – № 12(178). – С. 4-8.

5. Семак, И. В. Физиологические и биохимические механизмы регуляции циркадных ритмов / И. В. Семак, В. А. Кульчицкий // Труды Белорусского

государственного университета. Серия: Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 17-37.

КОПЕПТИН КАК СОВРЕМЕННЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ БИОМАРКЕР ИНФАРКТА МИОКАРДА

Жданович Л.Э., Виницкая А.Г.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относятся к основным причинам госпитализации и смертности пациентов во многих странах мира. По оценкам Всемирной организации здравохранения, в 2021 г. оценочное число пациентов, страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний во всех странах мира, составляло более половины миллиарда человек. В этом же году от ССЗ умерли более 19,8 миллиона человек, и 85% этих смертей были вызваны инфарктом миокарда и инсультом [1].

По данным некоторых авторов, от инфаркта миокарда (ИМ) в течение первого часа могут умереть 30% пациентов, в течение первых 4 часов – 40% пациентов [2]. Следовательно, ранняя и точная диагностика ИМ является ключевым фактором, определяющим успех лечения и исход заболевания. Современный диагностический алгоритм основывается на клинической картине, изменениях электрокардиограммы и динамике кардиоспецифических биомаркеров некроза: тропонинов T и I, MB-фракции креатинкиназы [2, 3]. Однако ключевым ограничением тропонина является его временная задержка в повышении. Его уровень может не превышать референтных значений в первые 3–6 часов от момента появления симптомов, что создаёт «диагностическое окно» и затрудняет раннюю диагностику [2].

Диагностика ИМ в ранние сроки в реальной клинической практике может быть сложна в связи с тем, что ангинозный синдром нередко имеет атипичный характер, показатели кардиоспецифических маркеров некроза не превышают верхние значения нормы, а данные электрокардиограммы (ЭКГ) в первые часы заболевания не всегда диагностически значимы, либо оценка показателей ЭКГ затруднена из-за изменений, имевшихся исходно (аневризма левого желудочка, блокады ножек пучка Гиса и др.). В связи с этим в современной кардиологии активно ведется поиск дополнительных биомаркеров, которые бы немедленно выделялись в кровь вследствие острого эндогенного стресса, вызванного острой ишемией миокарда [2]. Одним из таких маркеров в последнее время является копептин.

Нами был проведен анализ литературных источников (PubMed и другие) о применении копептина для диагностики ИМ.

Копептин – стабильный гликозилированный предшественник вазопрессина, состоящий из 39 аминокислот. Копентин секретируется в количествах, эквимолярных вазопрессину, и является частью нейрогормональной

системы стресса аргинина-вазопрессина, которая активируется в ответ на эндогенный стресс при различных критических состояниях, включая острую коронарную окклюзию [2, 3]. В отличие от самого вазопрессина, копептин стабилен in vitro, что обеспечивает надежность его лабораторного определения. Важно отметить, что копептин не является не только кардиоспецифичным маркером; его концентрация повышается при сепсисе, инсульте, хронических болезнях печени [4-6], отражая выраженность эндогенного стрессового ответа. При остром ИМ его выброс обусловлен острым снижением сердечного выброса, гипоперфузией и активацией барорецепторов, что также рассматривается как состояние эндогенного стресса [2]. Секрецию копептина и вазопрессина при ССЗ связывают с возникновением артериосклероза в крупных кровеносных сосудах через стимуляцию синтеза провоспалительных цитокинов в месте образования атеросклеротической бляшки [7].

Ключевым преимуществом копептина является его быстрое повышение в крови: у пациентов с ИМ при поступлении в стационар его концентрация существенно превышает уровни, характерные для нестабильной стенокардии или кардиалгии. Пиковые значения копептина регистрируются в первые часы от начала симптомов и сохраняют высокие значения в течение первых суток. В дальнейшем на 2-е сутки ИМ наблюдается снижение содержание копептина в крови пациентов с выходом на плато на 3-5 сутки ИМ [8].

Копептин также служит важным прогностическим маркером, поскольку его повышенный уровень коррелирует с тяжестью состояния, риском развития сердечной недостаточности и общей смертностью как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде после инфаркта. Прогностическая значимость копептина подтверждается как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде после инфаркта. Повышенный уровень этого маркера в ранние сроки после острого коронарного события может быть ассоциирован с увеличением риска общей смертности в последующие месяцы [2].

Совместный анализ копептина с другими кардиальными биомаркерами позволяет существенно повысить точность стратификации риска. Так, для раннего исключения диагноза инфаркта миокарда (ИМ) высокую достоверность демонстрирует совместное определение уровней копептина и высокочувствительного тропонина Т [2, 4, 9]. На основе комбинированных значений пациенты могут быть разделены на группы с низкой, средней и высокой вероятностью летального исхода или прогрессирования сердечной недостаточности, причем максимальный риск наблюдается при сочетанном повышении всех маркеров.

Таким образом, копептин представляет собой перспективный дополнительный маркер в кардиологической практике. Комбинация этого показателя с традиционными методами повышает эффективность как раннего выявления, так и оценки прогноза заболевания. Изучение его роли в острый период ишемии миокарда открывает перспективы для уточнения диагноза, стратификации риска и, потенциально, оптимизации лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva : World Heart Federation, 2023. – P. 3.
2. Кремнева, Л. В. Значение копептина для диагностики инфаркта миокарда / Л. В. Кремнева // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 11. – С. 93–97.
3. Copeptin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiovascular Diseases / D. Mu, J. Cheng, L. Qiu, X. Cheng // Front Cardiovasc Med. – 2022. – N 4. – P. 901990. – doi: 10.3389/fcvm.2022.901990.
4. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital // U. Lotze, H. Lemm, A. Heyer, K. Müller // Vasc Health Risk Manag. – 2011. – Vol. 7. – P. 509-515. – doi: 10.2147/VHRM.S21753.
5. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock / N. G. Morgenthaler, B. Müller, J. Struck [et al.] // Shock. – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 219-226. – doi: 10.1097/SHK.0b013e318033e5da.
6. Circulating copeptin level and the clinical prognosis of patients with chronic liver disease / H. Q. Tan, M. Zhao, Z. Huang [et al.] // World J Gastroenterol. – 2023. – Vol. 29, № 31. – P. 4797-4808. – doi: 10.3748/wjg.v29.i31.4797.
7. Copeptin as a marker of atherosclerosis and arteriosclerosis / F. Schill, M. Persson, G. Engström [et al.] // Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 338. – P. 64-68. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.012.
8. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study / S. Q. Khan, O. S. Dhillon, R. J. O'Brien [et al.] // Circulation. –2007. – Vol. 115, № 16. – P. 2103-2110. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685503.
9. Copeptin plus troponin in the rapid rule out of acute myocardial infarction and prognostic value on post-myocardial infarction outcomes: a systematic review and diagnostic accuracy study / S. A. Elseidy, A. K. Awad, D. Mandal [et al.] // Heart Vessels. – 2023. – Vol. 38, № 1. – P. 1-7. – doi: 10.1007/s00380-022-02123-x.

ГЛИКОГЕНОЗЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ. ИЗОЛИРОВАННЫЙ ГЛИКОГЕНОЗ СЕРДЦА

Жолнерчик М. Ю., Предко А. И., Наумов А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность: Гликогенозы (болезни накопления гликогена) представляют собой гетерогенную группу наследственных нарушений обмена веществ, в основе которых лежат дефекты ферментов, участвующих в синтезе или распаде гликогена [4]. Актуальность изучения данной патологии обусловлена тяжестью течения, манифестацией в детском возрасте и системным влиянием на гомеостаз

организма. Несмотря на то, что отдельные типы гликогенозов встречаются редко (с частотой 1:20 000 – 1:100 000), в совокупности они вносят значительный вклад в структуру наследственной патологии [4, 5].

Нарушение депонирования и мобилизации глюкозы приводит не только к энергетическому голоданию клеток, но и к каскаду метаболических реакций: гипогликемии, лактат-ацидозу, гиперлипидемии и гиперурикемии. Долгое время «золотым стандартом» диагностики считалась биопсия печени с гистологическим исследованием, однако в последние годы на первый план выходят молекулярно-генетические методы, позволяющие верифицировать диагноз без инвазивного вмешательства [1, 3].

Цель работы: на основе анализа литературных данных изучить классификацию гликогенозов человека, механизмы их влияния на гомеостаз и обосновать значение генетического скрининга в предупреждении тяжелых осложнений.

Общая характеристика гликогенозов

Метаболизм гликогена в норме и его значение для гомеостаза

Гликоген является основным резервным полисахаридом в организме человека, представляя собой легко мобилизуемый энергетический субстрат. И хотя практически все клетки организма человека синтезируют и используют гликоген - основными местом его депонирования служат печень (до 5–6% от массы органа) и скелетные мышцы (около 1% от массы).

Физиологическое значение депонирования гликогена заключается в поддержании гомеостаза глюкозы. В (между приемами пищи) и, особенно, во время ночного голодания, уровень глюкозы плазмы поддерживается за счет гликогенолиза в печени. Глюкоза как обязательный субстрат необходима для эритроцитов (которые лишены митохондрий) и мозга. Мышечный гликоген расходуется локально для обеспечения сокращения мышечной ткани и не участвует напрямую в регуляции гликемии.

Синтез и распад гликогена – это тонко регулируемые процессы. Ключевыми ферментами являются:

1. Гликогенсинтаза (GSY1 – в мышцах, GSY2 – в печени) – катализирует образование α-1,4-гликозидных связей.

2. Гликогенфосфорилаза (PYGM – мышечная, PYGL – печеночная) – ключевой фермент распада пиридоксальфосфат-зависимый фермент, вторичная энзимопатия которого может давать симтомы гликогеноза.

3. Ветвящий фермент (GBE1) и деветвящий фермент (AGL) – отвечают за формирование и разрушение α-1,6-связей в точках ветвления.

4. Гликогенин – белок-праймер, инициирующий синтез новой молекулы гликогена.

Гормональная регуляция осуществляется инсулином (активирует синтез, тормозит распад) и контринсулярными гормонами (глюкагоном, адреналином), которые активируют фосфорилазу путём системы вторичных посредников. Таким образом, любой генетический дефект в каскаде этих ферментов

приводит либо к накоплению аномального гликогена, либо к его отсутствию, что неизбежно сказывается на гомеостазе [4].

Определение и этиология гликогенозов

Гликогенозы – это наследственные заболевания, обусловленные дефицитом или полным отсутствием ферментов метаболизма гликогена. Исторически терминология сложилась так, что большинство гликогенозов характеризуются патологическим накоплением гликогена в клетках (гепатоцитах, миоцитах), что нарушает их функцию. Исключением является гликогеноз 0 типа, при котором, напротив, наблюдается резкое снижение содержания гликогена в печени [4,5].

Большинство гликогенозов наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Исключения, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу:

- Болезнь Помпе (II тип) имеет все типы наследования, включая аутосомно-рецессивное.
- Гликогеноз IXa типа сцеплен с Х-хромосомой.
- Синдром PRKAG2 при мутации в гене *гамма-2 регуляторной суъъединице АМФ-активируемой протеинкиназы* (изолированный гликогеноз сердца)

По локализации преимущественного поражения гликогенозы делятся на три большие группы:

1. Печеночные (Ia, Ib, III, VI, IX, 0) – проявляются гепатомегалией и гипогликемией.
2. Мышечные (V, VII) – проявляются мышечной слабостью, судорогами и рабдомиолизом.
3. Смешанные/Генерализованные (II) – поражение всех органов и тканей.

В клинической картине особняком стоит синдром PRKAG2 – изолированный гликогеноз сердца, вызванный мутацией в гене, кодирующем γ2-субъединицу АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК). АМФК является сенсором энергии в клетке, и её дисфункция ведет к накоплению гликогена именно в кардиомиоцитах [2,4].

Классификация и клинико-биохимическая характеристика основных типов гликогенозов

Современная классификация гликогенозов включает более 15 типов, обозначаемых римскими цифрами в порядке хронологии открытия. Номенклатура постоянно уточняется с учетом молекулярно-генетических данных [4,5].

Печеночные формы (I, III, VI, IX, 0 типа)

Данная группа объединена общим симптомокомплексом: гепатомегалия, гипогликемия натощак, задержка роста.

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке). Наиболее частый вариант (около 25% всех гликогенозов). Обусловлен дефицитом глюкозо-6-фосфатазы (Ia тип) или транслоказы (Ib тип). Глюкозо-6-фосфатаза – ключевой фермент, обеспечивающий выход свободной глюкозы в кровь как на заключительном этапе гликогенолиза, так и глюконеогенеза.

иохимический профиль: Тяжелая гипогликемия натощак, выраженная гиперлактатемия (лактат-ацидоз до 10 ммоль/л), гиперурикемия, гипертриглицеридемия («хилёзная сыворотка»).

Патогенез: Блокирование превращения Г-6-Ф в глюкозу активирует альтернативные пути: пентозофосфатный путь (синтез пуринов → гиперурикемия) и гликолиз → пируват → лактат (ацидоз). Накопление субстратов стимулирует липогенез, что ведет к гиперлипидемии .

Гликогеноз III типа (болезнь Кори, дефицит деветвящего фермента). В отличие от I типа, гликогенолиз частично сохранен (фосфорилаза работает, но останавливается перед точками ветвления). Накопление гликогена аномальной структуры.

Гликогеноз VI типа (болезнь Герса) и IX типа. Обусловлены дефицитом печеночной фосфорилазы (VI) или киназы фосфорилазы (IX). Течение более легкое, чем при I типе.

Гликогеноз 0 типа (GSD 0). Уникальная форма, при которой наблюдается не накопление, а дефицит гликогена в печени из-за мутации в гене гликогенсинтазы (GYS2). После приема пищи у пациентов возникает постпрандиальная гипергликемия и гиперлактатемия (так как глюкоза не запасается, а сбрасывается в лактат), которая сменяется быстрым развитием кетоза и гипогликемией при голодании. Заболевание часто путают с инсулинозависимым диабетом.

Мышечные формы (V, VII)

Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардла). Дефект мышечной фосфорилазы (PYGM). Характерна непереносимость физической нагрузки, мышечные боли и судороги. Гликоген накапливается в саркоплазме. Во время нагрузки невозможность использования мышечного гликогена ведет к мышечному распаду (рабдомиолиз) и повышению креатинфосфокиназы (КФК).

Гликогеноз VII типа (болезнь Таруи). Дефект *фосфофруктокиназы* в мышцах. Клиника схожа с болезнью Мак-Ардла (гликогеноз V типа) – метаболическая миопатия, вызванная гомозиготными или сложными гетерозиготными мутациями в гене *PYGM*. Она характеризуется дефицитом мышечной *гликогенфосфорилазы* в скелетной мышце. Отсутствие данного фермента ухудшает распад гликогена (гликогенолиз). Таким образом, пациенты не могут использовать гликоген в качестве источника энергии в скелетных мышцах).

Смешанные и редкие формы

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе). Относится к лизосомным болезням накопления. Дефицит кислой α-1,4-глюкозидазы (кислой мальтазы) ведет к накоплению гликогена в лизосомах всех типов клеток. Поражаются мышцы (включая сердечную и диафрагму). Инфантильная форма быстро приводит к смерти от сердечной и дыхательной недостаточности.

Изолированный гликогеноз сердца (синдром PRKAG2). Аутосомно-доминантное заболевание, имитирующее гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП). Мутация в гене PRKAG2 ведет к нарушению энергетического сенсора АМФК, что вызывает накопление гликогена в кардиомиоцитах. Ключевые

признаки: гипертрофия левого желудочка, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (преждевременное возбуждение желудочков) и прогрессирующие нарушения проводимости (АВ-блокада), требующие имплантации электрокардио-стимулятора (ЭКС) [2,4].

Влияние гликогенозов на гомеостаз организма

Гомеостаз – это динамическое постоянство внутренней среды. Гликогенозы вызывают системный метаболический хаос.

Нарушения углеводного обмена и энергетический дисбаланс

Центральным звеном является гипогликемия (при печеночных формах). Снижение уровня глюкозы крови блокирует поступление энергии в мозг и эритроциты. Организм пытается компенсировать это активацией контринсулярных гормонов, что лишь усугубляет катаболизм. При мышечных формах энергетический дефицит возникает локально в момент нагрузки: миоциты не могут расщепить гликоген до глюкозо-6-фосфата, чтобы запустить гликолиз и синтез АТФ [1, 5] .

Вторичные метаболические расстройства

1. Лактат-ацидоз. Характерен для GSD I и GSD 0. Избыток глюкозо-6-фосфата утилизируется через гликолиз с образованием пирувата, который при невозможности его утилизации (или при гипоксии ткани) превращается в лактат. Снижение pH крови угнетает ферментативные системы и транспорт газов .

2. Гиперлипидемия. При GSD I печень превращает избыток субстратов в жирные кислоты и триглицериды, развивается жировая инфильтрация печени .

3. Гиперурикемия. Активация пентозофосфатного пути ведет к избытку рибозо-5-фосфата и усилению синтеза пуриновых нуклеотидов, конечным продуктом катаболизма которых является мочевая кислота (подагра).

4. Электролитные нарушения. При мышечных формах (рабдомиолиз) из разрушенных мышц выходит калий и миоглобин, что может вызвать острую почечную недостаточность [1, 4, 5].

Значение генетического скрининга в диагностике и профилактике

Длительное время диагноз гликогеноза подтверждался инвазивной биопсией печени или мышц с гистохимическим анализом и определением активности ферментов. В настоящее время подход изменился [3, 4].

Современные методы ДНК-диагностики

Молекулярно-генетическое тестирование становится методом выбора. Применяется:

Таргетное секвенирование (анализ конкретных генов, например, G6PC, GAA, GYS2, PRKAG2).

Мультигенные панели (NGS – секвенирование нового поколения), позволяющие анализировать сразу все гены, ассоциированные с ГКМП и гликогенозами.

Секвенирование по Сэнгеру для подтверждения мутаций, найденных методом NGS, и для семейного скрининга.

Генетический анализ позволяет не только подтвердить диагноз, но и выявить бессимптомных носителей, а также провести пренатальную диагностику при последующих беременностях. В статье Комиссаровой С.М. описан клинический случай, где именно NGS позволил дифференцировать синдром PRKAG2 от гипертрофической кардиомиопатии и выявить специфическую мутацию p.Arg302Gln.

Каскадный скрининг и медико-генетическое консультирование

Каскадный скрининг – это обследование родственников первой линии родства (родители, сибсы, дети) на выявленную в семье мутацию. Метод позволяет начать раннюю доклиническую терапию. Например, при болезни Помпе заместительная ферментная терапия (ЗФТ) наиболее эффективна на ранних стадиях, до развития необратимых изменений в миокарде.

Метод эффективен в качестве профилактики - для пар с высоким риском рождения ребенка с патологией предлагается пренатальная диагностика (биопсия ворсин хориона или амниоцентез).

Заключение

Проведенный анализ литературы позволяет сделать следующие выводы:

1. Гликогенозы являются моделью нарушения метаболического гомеостаза. Дефект одного фермента запускает цепь вторичных расстройств: от гипогликемии до подагры и цирроза печени.

2. Классификация гликогенозов постоянно расширяется (от 0 до XV типа), включая новые формы, такие как изолированный гликогеноз сердца (PRKAG2 синдром), что требует от врачей междисциплинарного подхода (педиатры, кардиологи, генетики).

3. Биохимические маркеры (глюкоза, лактат, липиды, КФК) остаются важным скрининговым инструментом, но верификация диагноза невозможна без молекулярно-генетического подтверждения.

4. Внедрение генетического скрининга (особенно каскадного) является единственным эффективным способом профилактики тяжелых манифестных форм заболевания, позволяя начать патогенетическую терапию (диетотерапию, ЗФТ, предотвращение аритмий) на доклиническом этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожокина, О. М. Сравнительный анализ показателей крови при гликогенозах различного типа / О. М. Кожокина, Е. Д. Паршева // Современные научные исследования: технические и естественные науки : сб. материалов XXXIXой междунар. очно-заочной науч.-практ. конф. Москва, 10 ноября 2023 г. : в 2 т. / отв. ред. Н. В. Бурмистров. – М., 2023. – Т. 1. – С. 15–19.

2. Изолированный гликогеноз сердца / С. М. Комиссарова, Н. М. Ринейская, Н. Н. Чакова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 110–117.

3. Механизмы транскрипционного контроля обмена глюкозы в печени / К. Ю. Кулебякин, Ж. А. Акопян, Т. Н. Кочегура, Д. Н. Пеньков // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 190–198.

4. Наумов, А. В. Гликоген и гликогенозы : монография / А. В. Наумов, Н. Э. Петушок. – Минск : Профессиональные издания, 2025. – 274 с.

5. Сурков, А. Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления / А. Н. Сурков // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 30–42.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА СЕЛЕНА НА РЕПРОДУКТИВНЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Каменюк Н.А., Гусаковская Э.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Дефицит селена в некоторых географических регионах тесно связан с высоким уровнем заболеваемости патологией щитовидной железы [1] и рассматривается в качестве ключевого патогенетического звена в развитии аутоиммунных состояний в связи с недостаточностью антиоксидантных влияний и развитием окислительного стресса [2]. Аутоиммунный тиреоидит, или тиреоидит Хашимото, является наиболее распространенным органоспецифичным аутоиммунным заболеванием, на долю которого приходится до 90 % случаев всей аутоиммунной патологии щитовидной железы, а соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин составляет 1:10 соответственно [3]. Являясь основной причиной гипотиреоза у беременных, распространенность его явной формы составляет 0,5% и 3,47% для субклинической [4]. Влияние селена велико не только на жизнедеятельность клеток щитовидной железы, но также на иммунный статус организма и все уровни регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси.

Цель. Оценка влияния селена на состояние щитовидной железы и функционирование женской репродуктивной системы.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на основании сбора и анализа литературных данных. Рассматривались русско- и англоязычные журнальные публикации, соответствующие интересуемой тематике с помощью баз данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.

Результаты и их обсуждение. Влияние селена на организм реализуется после включения в селенопротеины в составе 21-й протеиногенной аминокислоты (селеноцистеина) [5]. В свою очередь, селеносодержащие белки чаще всего являются ферментами, выполняющими в организме антиоксидантные функции [5, 6], что приводит к восстанавлению окисленных белков и поврежденных мембран клеток, регуляции пролиферации клеток, синтезу дезоксирибонуклеиновой кислоты и метаболизму гормонов щитовидной железы, а также предотвращению окислительного стресса,

контролю окислительно-восстановительной сигнализации и процессов сворачивания/транспортировки белков в эндоплазматическом ретикулуме [7].

Селен, как незаменимый микроэлемент, должен поступать с пищей. Он обычно содержится во фруктах, овощах, злаках, мясе, яйцах, молочных продуктах и бобовых. После приема внутрь селен переваривается и всасывается в кишечнике, а затем транспортируется в печень, являющуюся распределителем селена. Основной молекулой, отвечающей за транспорт Se, является селенопротеин P (SELENOP), отличительная особенность которого – наличие 10 остатков SeC в структуре, но было установлено, что от 4% до 8% сайтов селенопротеина P занято цистеином в норме, а при дефиците селена в крови это соотношение еще больше возрастает, из-за чего доступность Sec, поставляемого этим транспортным белком может быть переоценена[8].

Поступление Se с пищей может не соответствовать физиологическим потребностям организма, что связано с низкой концентрацией данного микроэлемента в почве конкретного географического региона. К таким регионам относят Европу, Китай, Россию, Ближний Восток и Новая Зеландия. Помимо людей проживающих на данных территориях недостаточное поступление Se с пищей характерно для вегетарианцев и веганов, а также пациентов, находящихся на гемодиализе [2, 6]. В таких случаях, когда физиологическая потребность не может быть удовлетворена диетой, микроэлемент вводится дополнительно в виде биологических добавок, которые представлены органическими (Se-метионин, Se-метилселеноцистеин, дрожжи с высоким содержанием селена) и неорганическими формами (селенит и селенат Na). Было установлено, что органические формы имеют более высокую биодоступность, которая сочетается с более низкой токсичностью. Это объясняется тем, что Se органических форм (селенид Se(-II)) находится уже в восстановленном состоянии, а Se неорганических форм подлежит восстановлению до селенидного состояния при помощи восстановленного глутатиона и NADPH [5, 9].

Щитовидная железа является органом с наибольшим запасом селена среди всех тканей организма, что указывает на тесную взаимосвязь её метаболических особенностей и функций селенопротеинов. Так, для синтеза гормонов щитовидной железы необходимо наличие значительного количества перекиси водорода, которая участвует в процессе окисления йодида тиреоидной пероксидазой. Она удаляется при помощи селеносодержащих ферментов (глутатионпероксидаз), а превращение неактивной формы тироксина в трийодтиронин осуществляется за счет селенопротеинов семейства дейодиназ. Кроме того, селен способен влиять на высвобождение тиреотропного гормона (ТТГ) путем модуляции рецепторов тиреотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе [5, 6]. В случае недостаточного поступления селена с пищей щитовидная железа, благодаря наличию запасов и преимущественному захвату селена из сыворотки крови, может длительное время синтезировать гормоны. Однако этот компенсаторный механизм со временем приводит к повреждению ткани щитовидной железы по причине того, что в условиях нехватки селена по «принципу иерархии» его будет

достаточно только для синтеза селенопротеинов семейства дейодиназ, а не «защищающих» селенопротеинов (глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы, ферментов эндоплазматического ретикулума) [1].

Дефицит селена отражается также на функции репродуктивной системы, влияя на все уровни гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси: способствует секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов путем регуляции активности рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона в гипофизе, экспрессии рецепторов к лютеинизирующему и фолликулостимулирующему гормонам в яичниках, что поддерживает достаточный уровень половых гормонов [6].

Во время беременности концентрация селена в плазме крови прогрессивно снижается, достигая минимума к концу третьего триместра [10], что обусловлено увеличением объема циркулирующей крови и дополнительным расходом селена плодом. Низкое содержание селена в крови матери может являться предпосылкой к рождению ребенка с недостаточной массой тела и отставанием в психомоторном и языковом развитии [11].

Селен в составе селенопротеинов оказывает защитное влияние на плаценту за счет предотвращения развития плацентарного окислительного стресса и гибели трофобластов, а также способствует выживаемости и инвазии трофобластов путем запуска механизмов митохондриального биогенеза [12]. Установлена также обратная связь между уровнем селена и рецептором-1 сывороточного растворимого фактора роста эндотелия сосудов (sFLT-1), обладающего антиангиогенным действием и патогенетически связанного с преэклампсией [13, 14].

Кроме того, дефицит селена приводит к недостаточности иммунной функции лимфоцитов [15]. Уменьшение синтеза селенопротеинов, необходимых для поддержания на должном уровне активности лимфоцитов, процессинга антигенов и МСН-зависимой презентации, приводит к развитию иммунной дисфункции. Недостаточность функций селенсодержащих белков приводит к развитию перикисного окисления клеточных компонентов и отсутствию контроля качества вновь синтезированных в энлоплазматическом ретикулуме белков, а также нарушению Ca2+-зависимой сигнализации, что, в конечном итоге, заканчивается ферроптозом [16]. Если касаться именно аутоиммунной патологии щитовидной железы, то для этого состояния характерно изменение иммунного баланса организма, что проявляется уменьшением процентного количества Treg и его субпопуляций, дефицитом CD4+, CD25+, Foxp3. Помимо того наблюдалась аномальная экспрессия таких транскрипционных факторов, как Helios и PD-1, основной точкой приложения которых является поддержание стабильности периферических регуляторных клеток и контроль сложных динамических взаимодействий Treg и эффекторных Т-клеток. Чем меньше было процентное содержание регуляторных клеток в крови, тем сильнее было нарушено функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом [17].

Выводы. Селен оказывает регуляторное влияние на функционирование щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, реализацию

иммунного ответа. Недостаточное поступление селена с пищей связывают с высоким риском развития аутоиммунной патологии щитовидной железы, наиболее распространенной разновидностью которой является тиреоидит Хашимото. Развитие данного патологического процесса даже в эутиреоидную фазу неблагоприятно влияет на иммунный и гормональный статус человека, приводя к нарушению гормонального баланса и влияния факторов роста на созревающие фолликулы яичников [18], в результате чего возникают негативные последствия в отношении фертильности: увеличение риска невынашивания беременности, преждевременных родов и формирование бесплодия. Таким образом, адекватный уровень селена в организме женщин с аутоиммунным тиреоидитом может способствовать благоприятному репродуктивному статусу, течению беременности и профилактике ее осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ventura, M. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment / M. Ventura, M. Melo, F. Carrilho // Int J Endocrinol. – 2017. – Vol. 2017. – Art. 1297658.
2. Selenium Supplementation in Pregnant Women with Autoimmune Thyroiditis: A Practical Approach / M. Minnetti, V. Sada, T. Feola [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 11. – P. 2234.
3. Pearce, E. N. Thyroiditis / E. N. Pearce, A. P. Farwell, L. E. Braverman // N. Engl. J. Med. – 2003. – № 348. – P. 2646–2655.
4. Hubalewska-Dydejczyk, A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium / A. Hubalewska-Dydejczyk, L. Duntas, A. Gilis-Januszewska // Hormones. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 47–53.
5. Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction / A. Mojadadi, A. Au, W. Salah [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 3256.
6. Selenium in Bodily Homeostasis: Hypothalamus, Hormones, and Highways of Communication / P. Toh, J. L. Nicholson, A. M.Vetter [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, № 23. – P. 15445.
7. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health / L.V. Papp, J. Lu, A. Holmgren [et al.] // Antioxid&Redox Signaling. – 2007. – Vol. 9, № 7. – P. 775–806.
8. Regulation of Selenocysteine Content of Human Selenoprotein P by Dietary Selenium and Insertion of Cysteine in Place of Selenocysteine / A. A. Turanov, R. A. Everley, S. Hybsier [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. e0140353
9. Zeng, H. Selenium as an essential micronutrient: roles in cell cycle and apoptosis / H. Zeng // Molecules. – 2009. – Vol. 14, № 3. – P. 1263–1278.
10. Duntas, L. H. Selenium and at-risk pregnancy: Challenges and controversies / L. H. Duntas // Thyroid Res. – 2020. – Vol. 13. – Art. 16.
11. Clinical and Metabolic Response to Selenium Supplementation in Pregnant Women at Risk for Intrauterine Growth Restriction: Randomized, Double-Blind,

Placebo-Controlled Trial / E. Mesdaghinia, A. Rahavi, F. Bahmani [et al.] // Biol Trace Elem. Res. – 2017. – Vol. 178, № 1. – P. 14–21.

12. Effects of selenium on the survival and invasion of trophoblasts / J. Y. Na, J. Seok, S. Park [et al.] // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2018. – Vol. 45, № 1. – P. 10–16.

13. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial / M. P. Rayman, E. Searle, L. Kelly [et al.] // Br. J. Nutr. – 2014. – Vol. 112, № 1. – P. 99–111.

14. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial / F. Tara, G. Maamouri, M. P. Rayman [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 49, № 2. – P. 181–187.

15. Schomburg, L. Selenium Deficiency Due to Diet, Pregnancy, Severe Illness, or COVID-19-A Preventable Trigger for Autoimmune Disease / L. Schomburg // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8532.

16. Avery, J. C. Selenium, Selenoproteins, and Immunity / J. C. Avery, P. R. Hoffmann // Nutrients. – 2018. – Vol.10, № 1. – P. 1203.

17. Analysis of Regulatory T Cell Subsets and Their Expression of Helios and PD-1 in Patients with Hashimoto Thyroiditis / Y. F. Hu, L. J. Zhang, H. H. Chen [et al.] // Int J Endocrinol. – 2019. – Vol. 2019. – Art. 5368473.

18. Каменюк, Н. А. Механизмы развития инфертильности при тиреоидите Хашимото и подходы к ее коррекции: обзор литературы / Н. А. Каменюк, Э. В. Гусаковская, А. В. Лелевич // Новости медико-биологических наук. – 2025. – Т. 25, № 3. – С. 264-273.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФТОРПРОИЗВОДНЫХ 2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОКСАМИДА НА ПРОЦЕСС АГГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Ковганко Н.Н., Пархач М.Е., Борисевич С.Н., Глинник С.В., Латушко Т.В., Галюк Е.Н., Принькова Т.Ю., Прохоревич К.Н.

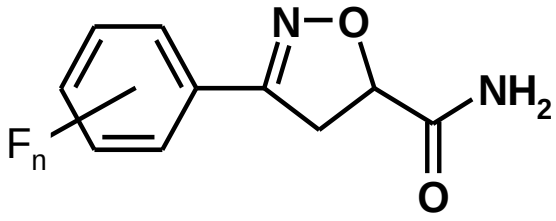
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Несмотря на значительные успехи фармацевтической индустрии в создании лекарственных средств для терапии тромбозов, проблемы, ассоциированные с данным заболеванием, сохраняют высокую клиническую значимость. Отделившиеся от места первичной локализации тромбы способны мигрировать с током крови в различные органы, инициируя тяжелые осложнения. Окклюзия сосудов ведет к прекращению доставки кислорода и питательных веществ к тканям, что обусловливает их повреждение и, в наиболее серьезных случаях, некроз. В этой связи своевременная и адекватная профилактика, равно как и рациональная терапия тромбозов,

приобретает важное значение для увеличения продолжительности и повышения качества жизни пациентов. Дополнительным положительным аспектом эффективного лечения выступает существенная экономия ресурсов системы здравоохранения. Вместе с тем, несмотря на достигнутый прогресс, поиск новых фармакологических агентов сохраняет свою исключительную актуальность. Существующие антиагреганты зачастую характеризуются выраженными побочными эффектами [1]. Следовательно, разработка более безопасных и эффективных лекарственных препаратов представляет собой приоритетное направление современной фармацевтики. Перспективным направлением в данном поиске является изучение производных различных гетероциклических соединений, в частности – изоксазола [2]. В ряду этих соединений обнаружены вещества, способствующие блокировке рецептора GPIIa/IIIb на поверхности тромбоцитов, который играет центральную роль в процессе агрегации. Ранее нами было показано, что производные 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты обладают способностью подавлять агрегацию тромбоцитов [3,4].

Цель работы – исследование способности амидов 3-(три-, тетра- и пентафторзамещенных)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты ингибировать АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов.

Материалы и методы. В качестве потенциальных ингибиторов агрегации тромбоцитов исследованы соответствующие производные 3-фенил-2-изоказолин-5-амида (таблица 1), общая формула которых представлена ниже.



n=3, 4 или 5

Таблица 1 – Название и структура веществ

Номер	Название	Заместители R
1	3-(2,3,4-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,4-F
2	3-(2,3,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,5-F
3	3-(2,3,6-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,6-F
4	3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,4,5-FF
5	3-(2,4,5,6-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,4,5,6-FF
6	3-(2,3,4,5,6-пентафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоксамид	2,3,4,5,6-FF

Для количественной оценки агрегационной способности тромбоцитов применяли турбодиметрический подход, базирующийся на регистрации

изменений пропускания света через исследуемую суспензию [1]. Измерения проводили на агрегометре модели Solar 2111 (производства компании Solar, Республика Беларусь). В соответствии с протоколом, в измерительную кювету вносили 480 мкл обогащённой тромбоцитами плазмы (с конечным содержанием форменных элементов 200×10^9/л), после чего образец предварительно инкубировали с 20 мкл либо физиологического раствора (контрольная группа), либо раствора тестируемого соединения. Спустя три минуты инкубации для запуска процесса агрегации в смесь добавляли 20 мкл раствора аденозиндифосфата в концентрации 8 мкМ. Регистрацию агрегационной кривой осуществляли на протяжении последующих шести минут. Каждый эксперимент воспроизводили в трёх повторностях. Выраженность ингибирующего эффекта исследуемых веществ рассчитывали в процентах по отношению к контрольным образцам, в которые вносили только физиологический раствор. В качестве препарата сравнения применяли клопидогрел, который добавляли в пробы в конечных концентрациях 5 и 10 мкмоль/л.

Результаты и обсуждение. В ходе экспериментального исследования все изученные производные 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты продемонстрировали способность подавлять АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Полученные количественные данные представлены в таблице 2.

Установлено, что увеличение концентрации тестируемых соединений с 5 до 10 мкмоль/л сопровождается закономерным возрастанием их ингибирующей активности, что свидетельствует о дозозависимом характере эффекта. Особый интерес представляет сравнительный анализ влияния степени фторирования ароматического кольца на антиагрегантную активность. Более высокая способность подавлять агрегацию тромбоцитов была зафиксирована для соединений **4–6**, имеющих в бензольном фрагменте четыре или пять атомов фтора, тогда как вещества **1–3,** у которых число атомов фтора в указанном фрагменте ограничено тремя, демонстрировали менее выраженный эффект. Данное различие, вероятно, объясняется электронными эффектами заместителей: увеличение числа атомов фтора приводит к более значительному снижению электронной плотности в ароматическом кольце, что, в свою очередь, может влиять на конформационную подвижность молекулы и ее сродство к рецепторному сайту GPIIb/IIIa. Кроме того, наличие дополнительных атомов фтора способно усиливать гидрофобные взаимодействия с липофильными участками рецептора, а также модулировать кислотно-основные свойства амидной группы, потенциально участвующей в образовании водородных связей с аминокислотными остатками активного центра.

Таблица 2 – Ингибирующая активность полученных соединений

Соединение	Ингибирующая активность, %	
	при 5 мкмоль/л	при 10 мкмоль/л
1	33	30
2	31	38
3	29	37
4	43	49
5	48	56
6	43	51
Контроль	67	77

Известно, что рецепторы GPIIb/IIIa (интегрины αIIbβ3) экспрессируются на поверхности активированных тромбоцитов и играют ключевую роль в заключительной стадии агрегации, связываясь с фибриногеном. Соединения, способные блокировать эти рецепторы, предотвращают образование межтромбоцитарных мостиков и, следовательно, развитие тромба. Полученные в настоящей работе данные согласуются с ранее опубликованными результатами, согласно которым метиловые эфиры производных 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты проявляли более высокую ингибирующую активность по сравнению с аналогами, содержащими свободную карбоксильную группу [3]. Следует отметить, что исследуемые соединения при концентрации 10 мкмоль/л проявляли активность, незначительно уступающую таковой у препарата сравнения – клопидогрела, который в настоящее время широко применяется в клинической практике против тромбозов.

Заключение. Установлено, что производные 3-арил-5-карбоксамид-2-изоказолина, содержащие более трех атомов фтора в бензольном кольце, проявляют способны более эффективно ингибировать агрегацию тромбоцитов, чем аналогичные соединения, содержащие всего один или два атома фтора в ароматическом фрагменте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tscharre, M. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease / M. Tscharre, A. D. Michelson, T. Gremmel // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 191-200.

2. Bąchor, U. Therapeutic Potential of Isoxazole–(Iso)oxazole Hybrids: Three Decades of Research / U. Bąchor, M. Mączyński, A. Sochacka-Ćwikła // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 15. – P. 7082.

3. Ингибиторы агрегации тромбоцитов на основе производных 3-арил-2-изоказолин-5-карбоновой кислоты / Н. Н. Ковганко, М. Е. Пархач, С. Н. Борисевич [и др.] // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии : сб. материалов респ. науч.-практ. конф., Гродно, 24 мая 2024 г. – Гродно, 2024. – С. 185-187.

4. Ингибиторы агрегации тромбоцитов на основе фторзамещенных 3-арил-5-карбоксамид-2-изоказолинов / Н. Н. Ковганко, М. Е. Пархач, С. Н. Борисевич [и др.] // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2025: сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар.

участием, посвящ. 100-летию со дня рождения академика Ю.М. Островского, 26 июня 2025 г.) / отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно, 2025. – С. 226-229.

АЛКОГОЛЬ И МЫШЦЫ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Лелевич С.В., Кучерявая А.С.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Важный аспект влияния этанола на организм – поражения скелетной мускулатуры, которые отмечаются в 40-60% случаев при алкогольной интоксикации. При этом может теряться до 20% массы мышечной ткани, причиной потери которой является нарушение синтеза мышечных белков [1]. Данный процесс сопровождается развитием острой алкогольной миопатии (алкогольного рабдомиолиза). Клинически это проявляется болезненной отечностью мышечной ткани, миоглобинурией, ростом активности сывороточной креатинкиназы, некрозом и острой почечной недостаточностью. Чаще всего поражаются мышцы ног, однако возможны и более распространенные поражения. В частности, патологический процесс может затрагивать диафрагму, мышцы глотки, грудную мускулатуру.

Цель. Анализ влияния алкогольной интоксикации на метаболизм в мышечной ткани.

Материалы и методы исследования

Описательные

Результаты и их обсуждение. Мышечная ткань составляет порядка 40% от массы тела человека. Биохимические процессы, протекающие в мышцах, оказывают большое влияние на весь организм. Углеводный и энергетический обмен играет особую роль в обеспечении функциональной активности мышечной ткани в условиях нормы и при патологии [1]. В отличие от других тканей, мышцы способны быстро переходить от состояния покоя к максимальной активности, что требует соответствующего энергообеспечения. Резкое увеличение потребности в АТФ, как источнике энергии, удовлетворяется в данных условиях в основном за счет гликолиза. При этом используется глюкоза, поступающая из крови, а также образующаяся в результате гликогенолиза. При механической работе в мышечной ткани ускоряется функционирование химического аппарата, который снабжает их энергией.

В скелетной мускулатуре, в отличие от печени, внутримышечное содержание глюкозы очень незначительно. В миоцитах ГК не является регуляторным ферментом, в отличие от ФФК, которая проявляет большую активность при увеличении скорости фосфорилирования фруктозо-6-фосфата, когда его концентрация уменьшается. В период нагрузки, когда метаболизм в скелетной мышце ускоряется, увеличивается и утилизация данной тканью глюкозы из крови. Регуляция гликолиза в мышечной ткани разделена между

ГК и ФФК. Вследствие этого глюкоза превращается в гликоген даже в условиях, когда данный метаболический процесс частично ингибирован на уровне фосфофруктокиназной реакции. Регуляция гликолиза в мышечной ткани на уровне ФФК может происходить путем изменения концентрации адениннуклеотидов. Этот механизм можно рассматривать как «последовательный контроль», включающий следующие стадии: нервный импульс → сокращение → изменение концентрации адениннуклеотидов → повышение скорости гликолиза.

К системным эффектам хронической алкогольной интоксикации относится поражение скелетной мускулатуры. Наиболее часто встречающейся формой поражения скелетных мышц при алкоголизме является хроническая алкогольная миопатия, развивающаяся у лиц, страдающих алкоголизмом, независимо от других проявлений алкогольной болезни, таких как полинейропатия, поражение печени и других органов. При этом может наблюдаться значительная потеря мышечной ткани, причиной которой является нарушение синтеза белков, в том числе сократительных, а также других процессов анаболической направленности. Длительное употребление алкоголя меняет стабильность транскрипции м-РНК сократительных белков, способствуя развитию миопатии. Потере протеинов мышечной тканью способствует неполноценное питание на фоне дефицита тиамина у большинства пациентов с алкоголизмом.

Мышечная ткань отличается от других тканей организма сильно выраженной потребностью в мощном энергообеспечении [1]. Поэтому здесь существуют специфические механизмы контроля, играющие определяющую роль в регуляции утилизации таких субстратов, как глюкоза и гликоген. Выявлен целый ряд нарушений углеводно-энергетического обмена в скелетной мускулатуре при хронической алкогольной интоксикации. При неоднозначности анализа отдельных результатов их можно интегрально характеризовать как снижение мощности энергопроизводящих процессов, уменьшение содержания АТФ и других макроэргов, нивелирование роли мышечного гликогена как энергетического субстрата и вследствие всего этого формирование нарушения энергообеспечения мышечного сокращения. Однако патогенез алкогольной миопатии до конца не выяснен.

В алкогольном поражении мышечной ткани в большей или меньшей степени участвуют следующие механизмы:

- прямое токсическое действие алкоголя и его метаболитов на миоциты, вызывающее воспаление и фиброз;
- микро- и макроангиопатические изменения;
- вторичная патология;
- дефицит нутриентов;
- активация ПОЛ как адаптационный ответ на замещение ацетатом жирных кислот в качестве источника питания;
- ингибирование окислительного фосфорилирования в митохондриях;

- нарушение синтеза сократительных белков в саркоплазматическом ретикулуме;
- нарушение структуры клеточных мембран и повреждение мембранных рецепторов.

Выводы

1. Введение алкоголя в организм сопровождается многочисленными метаболическими нарушения во многих органах и тканях, в частности, в скелетной мускулатуре.
2. Учитывая, большой удельный вес, а также важность в осуществлении жизнедеятельности всего организма мышечной ткани, нарушения в ней при алкогольной интоксикации имеют значение при осуществлении лечебных мероприятий у пациентов с алкоголизмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, С. В. Алкоголь и углеводный обмен / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 139 с.

РОЛЬ ИЗОФОРМ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Литвинчук А.В., Авраменко А.А., Баранова Д.С.
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Актуальность. В статье систематизированы современные представления о молекулярных механизмах, лежащих в основе дисфункции различных изоформ аденилатциклаз (АЦ) при патологических состояниях. Показано, что изоформы АЦ5 и АЦ6 играют определяющую роль в патогенезе сердечной недостаточности и лёгочной гипертензии, тогда как АЦ1, АЦ2 и АЦ5 вовлечены в развитие нейродегенеративных заболеваний. В онкологии изоформы АЦ3, АЦ8 и АЦ9 рассматриваются в качестве потенциальных онкогенов. Растворимая изоформа АЦ10 ассоциирована с мужским бесплодием. Обсуждаются перспективы создания изоформ-селективных модуляторов аденилатциклаз как основы для разработки персонализированных терапевтических подходов.

Цель. Обобщение и анализ современных данных о роли различных изоформ аденилатциклаз в патогенезе сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических и других заболеваний, а также определение перспективных направлений создания изоформ-селективных модуляторов.

Материал и методы. Проведён анализ научной литературы, опубликованной в период 2001–2026 гг., индексированной в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Поиск выполнен используя ключевые слова: «adenylyl cyclase», «cAMP signaling», «heart failure», «neurodegenerative diseases», «cancer», «isoform-selective modulators». Для анализа отобрано

10 источников, наиболее полно отражающих молекулярные механизмы дисфункции изоформ аденилатциклазы при различных патологических состояниях. В работе использованы методы аналитического обзора и систематизации данных.

Результаты и их обсуждение. Ферменты семейства аденилатциклаз (ADCY К.Ф.4.6.1.1.) занимают центральное положение в регуляции сигнального каскада циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), контролируя такие фундаментальные физиологические процессы, как сократительная активность миокарда, клеточная пролиферация, нейропластичность и иммунные реакции [3]. Особая значимость изоформ аденилатциклаз в персонализированной медицине: Таргетная терапия: Различные изоформы АЦ имеют разную локализацию и чувствительность к клеточным регуляторам (G-белкам, ионам кальция). Точечное воздействие на конкретную изоформу позволяет управлять патологическими процессами, не затрагивая здоровые ткани.

Модуляция компонентов цАМФ-зависимой сигнальной системы способна индуцировать обратный эпителиально-мезенхимальный переход, что сопровождается снижением миграционной активности опухолевых клеток, увеличением их чувствительности к химиотерапевтическим агентам и изменением клеточного состава опухолевого микроокружения. В геноме млекопитающих идентифицировано десять изоформ аденилатциклаз: девять мембраносвязанных (АЦ1–АЦ9) и одна растворимая (АЦ10), каждая из которых характеризуется специфическим профилем тканевой экспрессии и уникальными регуляторными механизмами [3,4]. Нарушение регуляции активности этих ферментов рассматривается в качестве одного из ключевых звеньев патогенеза широкого спектра заболеваний, включая сердечно-сосудистую, нейродегенеративную и онкологическую патологию. Настоящий обзор посвящён анализу современных представлений о патогенетической роли различных изоформ аденилатциклаз и оценке перспектив разработки изоформ-селективных терапевтических стратегий.

Роль аденилатциклаз в патологии сердечно-сосудистой системы.

В миокарде доминирующими изоформами являются АЦ5 и АЦ6, которые, несмотря на высокую степень гомологии (91,5% идентичности аминокислотных последовательностей), выполняют функционально противоположные роли. Подавление активности гена ADCY5 оказывает протективное действие в отношении ишемического повреждения миокарда, тогда как повышение экспрессии АЦ6 способствует восстановлению сократительной способности сердечной мышцы, что делает данную изоформу перспективной мишенью для разработки подходов генной терапии [5]. В отечественных исследованиях также подтверждена ключевая роль аденилатциклазной сигнальной системы в регуляции сократимости миокарда при ишемической болезни сердца [1]. В условиях гипоксической лёгочной гипертензии ключевым патогенетическим механизмом выступает S-нитрозилирование АЦ6 по остатку С1004, приводящее к ингибированию

фермента. Показано, что применение форсколина позволяет восстановить активность АЦ6 в условиях гипоксии [6].

Роль аденилатциклаз в патологии нервной системы.

В центральной нервной системе дисфункция изоформ аденилатциклаз лежит в основе развития многих неврологических расстройств, включая нейродегенеративные заболевания и психические нарушения. При болезни Альцгеймера выявлено снижение экспрессии АЦ2 в гиппокампе уже на ранних стадиях заболевания. Полиморфные варианты генов ADCY2 и ADCY5 ассоциированы с повышенным риском развития болезни Паркинсона. Данные зарубежных исследований согласуются с результатами российских авторов, показавших, что полиморфизмы генов аденилатциклаз выступают в качестве значимых факторов риска нейродегенеративной патологии [2]. Активация изоформ АЦ1, АЦ5 и АЦ8 способствует регенерации нейритов (аксонов и дендритов) через стимуляцию протеинкиназы А, тогда как ингибирование АЦ1 демонстрирует терапевтическую эффективность при нейропатической боли. В отличие от традиционных методов лечения боли, которые часто имеют значительные побочные эффекты, ингибиторы АС1 не ухудшают двигательные и когнитивные функции, и это делает их многообещающей (неопиоидной) альтернативой для купирования боли [7].

Роль аденилатциклаз в онкогенезе.

Более низкие уровни АС и цАМФ были зарегистрированы во многих видах рака, что способствует образованию раковых клеток и их пролиферации, снижает индукцию апоптоза в них, увеличивает неоваскуляризацию, миграцию и даже инвазию раковых клеток. Вклад аденилатциклаз в процессы канцерогенеза существенно варьирует в зависимости от типа опухоли и конкретной изоформы. Экспрессия гена АЦ4 значительно снижается при раке молочной железы. Ген АЦ3 экспрессируется сильнее в первичных опухолях поджелудочной железы и предраковых тканях, чем в здоровых тканях поджелудочной железы, в то время как экспрессия гена АЦ2 снижена в первичных опухолях и прилегающих к ним неопухолевых тканях. Уровень экспрессии АЦ3 при раке желудка коррелирует со стадией заболевания и служит прогностическим фактором выживаемости пациентов. В ряде контекстов изоформы АЦ1 и АЦ6, напротив, могут подавлять опухолевый рост, что подчёркивает необходимость селективного подхода к изучению изоформ в тканях при разработке противоопухолевых препаратов и подходов. Полиморфизм ADCY8 сопровождается риском развития глиомы (опухоль головного мозга) [8]. Молекулярные механизмы цАМФ-зависимой регуляции метаболизма в опухолевых клетках рассматриваются как перспективное направление для создания новых терапевтических подходов.

Роль аденилатциклаз при заболеваниях печени и мужском бесплодии.

Найдено, что гены АЦ (2, 3, 8 и 9) мутированы при гепатоцеллюлярной карциноме, что это может быть ключевым событием в формировании карциномы. [8]. Мутации в гене ADCY10 приводят к снижению подвижности сперматозоидов, нарушению их гиперактивации и невозможности

осуществления акросомной реакции при сохранении нормальной морфологии, что служит причиной мужской инфертильности [9].

Выводы. Аденилатциклазы представляют собой семейство ферментов с широким спектром физиологических функций, и нарушение их регуляция играет ключевую роль в развитии различных заболеваний. Приоритетным направлением современной фармакологии является создание изоформ-селективных модуляторов, способных избирательно воздействовать на отдельные представители этого семейства. К числу перспективных стратегий относят: разработку производных форсколина с селективностью в отношении АЦ5 и АЦ6 для терапии сердечно-сосудистых заболеваний; создание ингибиторов АЦ1 для лечения нейропатической боли; изоформ-специфическую модуляцию АЦ3, АЦ8 и АЦ9 в онкологии; применение ингибиторов растворимой аденилатциклазы при патологии печени и мужском бесплодии.

Несомненно, прямая модуляция аденилатциклаз является многообещающим терапевтическим путем, но для устранения побочных эффектов необходима селективность по изоформам. Интересным фактом для терапии можно рассматривать найденные связывающие холестерин мотивы (участки) в консервативных цитозольных областях изоформ АЦ. Были найдены специфичные участки связывания характерные для АЦ2, АЦ4 и АЦ7. Выполненный анализ *in silico*, показал, что производные холестерина – гидрокортизон, дексаметазон и 25-гидроксихолестерин могут взаимодействовать с данными мотивами, которые оказались расположенными вблизи сайта связывания форсколина в трехмерной структурах этих изоформ. Данные позволяют говорить об и**стинном механизме регуляции:** хотя форсколин есть биологически активная добавка, он имитирует действие эндогенных регуляторов, связываясь с высококонсервативным участком АЦ в непосредственной близости от мотивов, связывающих холестерол. Это указывает на то, что в естественных условиях активность АЦ может регулироваться холестерином или его производными, что влияет на структуру и димеризацию каталитических доменов аденилатциклазы [10]. Дальнейшее углублённое изучение специфических особенностей каталитических функций изоформ аденилатциклазы на основе изучения их третичных структур, а также цАМФ-зависимых сигнальных путей будет способствовать развитию персонализированной медицины и созданию высокоселективных терапевтических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова, Е. В. Роль сигнальной системы аденилатциклазы в регуляции сократимости миокарда при ишемической болезни сердца / Е. В. Абрамова, А. А. Смирнов, Н. В. Петрова // Кардиология. – 2022. – № 62 (5). – С. 34-41.

2. Иванов, С. В. Полиморфизмы генов аденилатциклаз как факторы риска нейродегенеративных заболеваний / С. В. Иванов, Л. А. Морозова, И. С. Федоров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – № 123 (8). – С. 52-59.

3. Type-specific regulation of adenylyl cyclase: selective pharmacological stimulation and inhibition of adenylyl cyclase isoforms/ T. Onda, Y. Hashimoto, M. Nagai [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 51. – P. 47785-47793. – doi: https://doi.org/10.1074/jbc.M107233200.

4. CO2/HCO3 – and calcium-regulated soluble adenylyl cyclase as a physiological ATP sensor / J. H. Zippin, Y. Chen, K. C. Hess [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2013. – Vol. 288, № 46. – P. 33283-33291. – doi: 10.1074/jbc.M113.510073.

5. Adenylyl cyclase isoforms 5 and 6 in the cardiovascular system: complex regulation and divergent roles / S. Maghsoudi, R. Shuaib, B. Van Bastelaere, Sh. Dakshinamurti // Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – doi: 10.3389/fphar.2024.1370506.

6. Cattani-Cavalieri, I. One More Negative Regulator of AC6: S-Nitrosylation / I. Cattani-Cavalieri, R. S. Ostrom // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2025. – Vol. 72, № 1. – P. 12-13. – doi: https://doi.org/10.1165/rcmb.

7. Tomczak, Ju. Adenylyl Cyclases as Therapeutic Targets in Neuro-regeneration / Ju. Tomczak, A. Kapsa, T. Boczek // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 13. – P. 6081. – doi: 10.3390/ijms26136081.

8. Targeting Adenylate Cyclase Family: New Concept of Targeted Cancer Therapy / R. Guo, T. Liu, M. D. Shasaltaneh [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – doi: 10.3389/fonc.2022.829212.

9. Soluble adenylyl cyclase inhibition prevents human sperm functions essential for fertilization / M. Balbach, L. Ghanem, T. Rossetti [et al.] // Molecular Human Reproduction. – 2021. – Vol. 27, № 9. – doi: 10.1093/molehr/gaab054.

10. Cholesterol Derivatives Regulate Adenylyl Cyclase 7 Activity by Binding CARC and CRAC Motifs in the Cytosolic Subunits / R. Jaroušek, P. Dad'ová, A. Litvinchuk [et al.] // ACS Omega. – 2025. – Vol. 10, № 33. – P. 37039-37052. – doi: 10.1021/acsomega.5c00741.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ РЕТИНОИДОВ НА СИНТЕЗ КОЛЛАГЕНА И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СТАРЕЮЩЕЙ КОЖЕ

Маглыш С.С., Займист Т.С., Тарасенко А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Ретиноиды – большая группа химических веществ, структурно и функционально близких к витамину А, которые играют важную роль в поддержании здоровья кожи. Они включают как природные метаболиты (ретинол, ретинальдегид, ретиноевые кислоты), так и синтетические аналоги. Исследования показывают, что ретиноиды способны оказывать положительное

влияние на синтез коллагена и регуляцию матриксных металлопротеиназ (ММП), что особенно актуально для стареющей кожи, подверженной фотостарению.

Цель. Целью данного исследования является анализ влияния ретиноидов на синтез коллагена и активность матриксных металлопротеиназ в стареющей коже, а также выявление механизмов их действия на клеточном уровне.

Материалы и методы исследования. Поиск информации по изучаемой теме путем анализа современных источников научной литературы.

Результаты и их обсуждение. Внутри клетки ретинол последовательно окисляется до ретинальдегида под влиянием ретинолдегидрогеназы, а затем до ретиноевой кислоты (РК) действием ретинальдегидрогеназы [2]. РК существует в виде трех изомеров: транс-ретиноевая (третиноин), 9-цис- и 13-цис-ретиноевая (изотретиноин), свободно переходящих друг в друга [1]. Основные эффекты ретиноидов опосредованы цитоплазматическими (CRABP-I и CRABP-II) и ядерными рецепторами (RARs) [2]. CRABP-I локализуется в дермальных меланоцитах, тогда как CRABP-II экспрессируется преимущественно в фибробластах. Как известно, в стареющей коже уровень CRABP-II значительно снижен по сравнению с молодой [2]. Экспериментальные данные показывают, что недостаток CRABP-II приводит к уменьшению пролиферативной активности клеток, нарушению эпидермального барьера и изменениям в сигнальном пути трансформирующего фактора роста, что в конечном итоге сокращает синтез коллагена фибробластами и усиливает его деградацию через активацию ММП [2].

На молекулярном уровне ретиноиды способствуют восстановлению коллагенового гомеостаза, подавляя экспрессию белка CCN1. Этот белок, богатый цистеином, действует как негативный регулятор коллагенового гомеостаза в коже, стареющей под воздействием времени и солнечного света [4]. Сдерживание активности CCN1 приводит к активации фибробластов, что, в свою очередь, стимулирует выработку коллагена I и III типов, а также эластина [1]. Также ретиноиды способствуют увеличению синтеза гликозаминогликанов в дерме, улучшают кровоснабжение и стимулируют выработку тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Это создает благоприятную среду для накопления коллагена, как было показано в ряде проведенных исследований [2].

Матриксные металлопротеиназы (ММР-1, ММР-3, ММР-9) являются ключевыми факторами разрушения дермального коллагена в процессе фотостарения [2]. Ретиноиды оказывают на них двустороннее воздействие: с одной стороны, они подавляют выработку этих ферментов на генетическом уровне, а с другой – стимулируют синтез их эндогенных ингибиторов (ТИМП-1 и ТИМП-2) [1]. В результате этого механизма замедляется процесс разрушения коллагеновых волокон, что способствует постепенному восстановлению дермального матрикса.

В настоящее время выделяют четыре поколения ретиноидов [3]. Третиноин, изотретиноин и ретинол, являясь ретиноидами первого поколения, по-прежнему считаются эталонными препаратами, но их применение

ограничено из-за раздражающего эффекта [2]. В то же время, ретинол и его эфиры (пальмитат, ацетат), благодаря минимальному раздражающему действию, находят широкое применение в косметологии [1]. Ретиноиды четвертого поколения, такие как адапален, трифаротен и селетиноид G, выделяются своей повышенной безопасностью и избирательным действием на целевые клетки [3]. Селетиноид G, не содержащий карбоксильной группы, эффективно ускоряет заживление ран, устраняет возрастные изменения соединительной ткани и восполняет УФ-индуцированный дефицит коллагена [3].

Выводы. Таким образом, ретиноиды оказывают комплексное биохимическое действие на стареющую кожу. С одной стороны, они увеличивают экспрессию рецепторов CRABP-II в фибробластах, но подавляют экспрессию белка CCN1, что приводит к активации фибробластов и стимулирует выработку коллагена I и III типов, а также эластина. С другой стороны, ретиноиды снижают активность ММП через усиление продукции ТИМП, что замедляет разрушение дермального коллагена. Эти механизмы обеспечивают как коррекцию существующих признаков старения, так и профилактику фотоповреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбанова, В. И. Роль наружных ретиноидов в устранении признаков старения кожи / В. И. Альбанова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 4. – С. 60-70.

2. Вавилова, А. А. Дифференцированная терапия хроностарения и фотоповреждения кожи скинбустерами и ретиноидами : 14.01.10-кожные и венерические болезни" : дис. … канд. мед. наук / Вавилова Ада Анатольевна. – Москва, 2020. – 131 с.

3. Лекарственные перспективы ретиноидов (обзор) / Л. В. Коваленко, А. Г. Поливанова, А. П. Ильин [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 54-62.

4. Retinoids Suppress Cysteine-rich Protein 61 (CCN1), a Negative Regulator of Collagen Homeostasis, in Skin Equivalent Cultures and Aged Human Skin in vivo / T. Quan, Z. Qin, Y. Shao [et al.] // Experimental Dermatology. – 2011. – Vol. 20, № 7. – P. 572-576.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Маглыш С.С., Мудревская В.К., Сосновская Е.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются довольно распространенной патологией, имеющей бактериальную природу,

иногда осложненную грибковой инфекцией. К факторам риска ИМП относятся: женский пол, сахарный диабет, ожирение, генетическая предрасположенность, половая жизнь. По характеру клинической картины ИМП разделяют на неосложненные и осложненные. По месту локализации патогенных микроорганизмов различают инфекции нижних мочевыводящих путей (цистит, уретрит) и инфекции верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит).

Диагностика ИМП осложняется тем, что они могут сопровождаться разной специфической и неспецифической симптоматикой, или протекать бессимптомно. Дополнительные трудности в уточнении причины ИМП создают заболевания почек (например, хроническая болезнь почек, почечная недостаточность), окклюзия мочевыводящих путей, задержка мочи, мочевые конкременты, беременность и иммунодефицит.

Наиболее частым возбудителем как осложненных, так и неосложненных инфекций мочевыводящих путей является уропатогенная Escherichia coli. ИМП могут быть вызваны как микроорганизмами, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, так и различными видами грибов.

Классическая диагностика ИМП долговременна, имеет низкую чувствительность и невысокую специфичность. В ряде стран часто ставят диагноз только на основании анамнеза пациента и наличия симптомов, но такая диагностика в ряде случаев бывает неточной. Поэтому назрела необходимость разработки и внедрения современных технологий для быстрой и точной диагностики ИМП с целью их последующего направленного лечения.

Цель. Изучить имеющиеся в современной научной литературе сведения о применении современных инновационных технологий для быстрой диагностики и направленного лечении ИМП.

Материалы и методы исследования. Анализ информации по изучаемой теме, имеющейся в современной научной литературе.

Результаты и их обсуждение. Классическая диагностика возбудителей ИМП включает в себя тест-полоски, посев мочи и окрашивание по Граму с последующим определением их чувствительности к антибиотикам [4].

Тест-полоски представляют собой скриниг-тест для бактериурии, индикатором которой служит наличие нитритов, образующихся в результате восстановления нитратов мочи некоторыми нитрогенными видами бактерий (например, Escherichia, Proteus, Klebsiella). Однако многие возбудители ИМП не образуют нитраты (например, Enterococcus, Gonococcus, Staphylococcus, Pseudomonas), поэтому в данном случае нитриты не являются надежным показателем. Частыми индикаторами воспалительных процессов являются лейкоцитарная эстераза, белок и кровь в моче. Однако, их чувствительность и специфичность обычно относительно невысокие, и отрицательного результата тест-полосок недостаточно для исключения инфекции мочевыводящих путей, если имеются классические симптомы.

Общепринятым стандартом является микроскопия окрашенных по Граму проб мочи, т. е. микроскопическое исследование осадка мочи. Главным преимуществом микроскопии осадка мочи является получение информации о возбудителе для начала противомикробной терапии. Чувствительность

микроскопии осадка мочи является высоконадежной для проб, содержащих ≥10% КОЕ/мл, однако данные о нечувствительности метода при более низких концентрациях бактерий ограничивают его клиническое применение, особенно в случае неосложненных ИМП.

Посев мочи с целью установления микроорганизма-возбудителя является важным исследованием в диагностике ИМП. Общепринятым золотым стандартом бактериурии является наличие $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Этот стандарт был установлен для женщин с острым пиелонефритом или бессимптомной ИМП, а затем адаптирован для других групп пациентов. Поскольку у многих пациентов с ИМП бактериурия составляет $<10^5$ КОЕ/мл, то во многих лабораториях уже применяются более низкие пороговые значения подсчета колоний для повышения чувствительности посева мочи.

Положительный посев мочи завершается определением чувствительности бактерий к антибиотикам (антибиотикограммой) с целью установления наиболее подходящего и специфического антибиотика для направленного лечения имеющейся микробной инфекции. Надежным тест-стандартом до сих пор является исследование антибиотикорезистентности методом диффузии в агаре, также проводятся исследования непрямым методом – определение метаболитов бактерий в присутствии антибиотиков [4].

В настоящее время современные технологии предлагают автоматические анализаторы «Сисмекс» серии UF, использующие метод флуоресцентной проточной цитометрии для обнаружения и распознавания клеточных и неклеточных частиц в пробах мочи. Данный метод включает мечение субклеточных структур с помощью флуоресцентного красителя, проникающего в цитоплазму и ядро клеток через микроперфорации мембран после обработки образцов мочи специальным реагентом. Затем образцы мочи поступают в проточную ячейку, куда направляется луч лазера. В зависимости от типа окрашенной частицы происходит характерное отклонение луча лазера, которое фиксируется фотодетекторами и позволяет получить информацию по количественному и качественному составу клеток в моче менее, чем за минуту [3].

Основная характеристика качественного анализа основана на грам-принадлежности микроорганизмов. Поскольку стенка грамположительных бактерий устроена сложнее, то меньше флуоресцентного красителя проникает в цитоплазму бактерии, что приводит к более низкой боковой флуоресценции. Это способствует тому, что большее количество лазерного излучения поступает в прямом направлении, а значит приводит к более высокому сигналу FSC у грамположительных бактерий.

Технология, используемая в анализаторе «Сисмекс» обладает высокой чувствительностью и специфичностью в скрининге на инфекции мочевыводящих путей, что позволяет до проведения посева начать раннюю антибиотикотерапию ИМП и более направленную последующую диагностику.

Исследование чувствительности бактерий к антибиотикам классическим методом диффузии в агаре требует длительного времени (18-48 ч.). Для проведения аналогичного теста на анализаторе серии UF используется

жидкая питательная среда с добавлением различных антибиотиков. После инкубации образцов при 37 °С в течение 2-4 часов концентрацию бактерий определяют на анализаторе, что позволяет значительно ускорить принятие решения (за менее чем 2 часа) о начале антибактериальной терапии. Сочетание диагностики бактериурии с помощью анализатора серии UF с последующим молекулярно-генетическим анализом резистентности позволяет начать антибактериальную терапию в течение 6 часов от момента обращения пациента к врачу [2].

Одним из распространенных осложнений ИМП являются грибковые инфекции. В основном они возникают у пациентов с иммунодефицитом или другими фоновыми состояниями, например, с сахарным диабетом. Грибковые инфекции мочевыводящих путей чаще всего проявляются в виде инфекций нижних мочевыводящих путей и вызывают классические симптомы, а инфекции верхних мочевыводящих путей редки и возникают в основном у пациентов с иммунодефицитом в результате диссеминированного кандидоза. Из-за затруднительной диагностики грибы идентифицируются только примерно в 7% осложненных инфекций мочевыводящих путей. Технология, применяемая в анализаторе «Сисмекс», обладает высокой специфичностью и хорошей чувствительностью к определению дрожжеподобных клеток, что позволяет исключить грибковые инфекции и проводить целевую диагностику для определения правильной стратегии лечения [1].

Выводы. Таким образом, использование инновационного метода флуоресцентной проточной цитометрии в анализаторе «Сисмекс» серии UF позволяет существенно ускорить лабораторную диагностику ИМП, повысить ее чувствительность и сократить сроки до начала направленного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Comparison of the diagnostic performance of two automated urine sediment analyzers with manual phase-contrast microscopy / D. Enko, I. Stelzer, M. Boeckl [et. al.] // Clin Chem Lab Med. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 268-273.

2. Evoluation of the AID AmpC Line Probe Assay for Molecular Detekction of AmpC-producing Enterobacteroles / K. Wagner, S. Mancini, C. Ritter [et. al.] // J Glab Fntimicrob Resist. – 2019. – Vol. 19. – P. 8-13.

3. Evoluation of the new Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometry analyser for ruling out bacterial urinary tract infection and for prediction of Gram-negative bacteria in urine cultures / R. De Rosa, S. Grosso, S. Lorenzi [et. al.] // Clinica Chimica Acta. – 2018. – Vol. 484. – P. 171-178.

4. Oyaert, M. Progress in automated urinalysis / M. Oyaert, JR. Delanghe. – Ann Lab Med. – 2019. – Vol. 39. – P. 15-22.

НОРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ЧТО О НЕЙ НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ

Маглыш С.С., Тарасевич Т.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В настоящее время в прессе и на телевидении появилась информация о новом инфекционном заболевании, распространившемся в Могилевской области Республики Беларусь и вызываемом норовирусом. Норовирус (Norovirus) – простой безоболочечный вирус, содержащий в своем составе молекулу РНК. Он поражает желудочно-кишечный тракт и приводит к возникновению норовирусного гастроэнтерита. Для предотвращения заражения норовирусом очень важно иметь достоверную информацию о нем и о вызываемой им инфекции.

Цель. Изучить имеющиеся в научной литературе сведения о строении и механизме действия норовируса, симптоматику норовирусного гастроэнтерита, методы его лечения, возможные осложнения, а также способы профилактики норовирусной инфекции.

Результаты и их обсуждение. Впервые норовирус был выявлен в 1972 году в городе Норволк (США), от чего и получил свое название. Он относится к семейству калицивирусов (Caliciviridae), роду Calicivirus, которые схожи по морфологическим признакам, и содержат однонитчатую молекулу РНК, организованную в виде трех открытых рамок считывания (ORF1-ORF3). ORF1 кодирует полипептидную цепь, которая после трансляции расщепляется вирусной протеазой на 6 неструктурных белков: хеликазу, нуклеозидтрифосфатазу, 3А-подобный протеин, белок VPg, протеазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу. ORF2 кодирует главный структурный вирусный белок VP1. ORF3 кодирует минорный структурный белок VP2. Норовирусы разделяются на 10 геногрупп (GI-GX), и 48 генотипов по различиям аминокислотных последовательностей капсидного белка VP1 [4].

У человека гастроэнтерит вызывают вирусы капсидных геногрупп. Их капсид построен по общему плану строения для всех калицивирусов: имеет икосаэдрическую симметрию, его поверхность образована 180 копиями белка VP1, собранными в 90 димеров, в ней содержится небольшое количество копий минорного структурного белка VP2. VP2 – небольшой щелочной белок, осуществляющий упаковку геномной вирусной РНК. Он обеспечивает введение РНК в цитоплазму заражаемой клетки, образуя воронкообразную структуру, которая открывается порой на стенке капсида, через которую непосредственно и происходит данный процесс. Из-за того, что белок VP2 находится внутри капсида до взаимодействия вируса с клеткой, не ясно, участвует ли анти-VP2 в защите от вируса [4].

Существует несколько способов передачи норовируса от зараженного человека к здоровому [1]:

1. Воздушно-капельный. При рвоте и диарее вирусные частицы могут попадать в воздух и после вдыхания другим человеком могут приводить к его заражению.

2. Фекально-оральный. При употреблении пищи, на которой находятся вирусные частицы или при контакте/употреблении загрязненной вирусными частицами воды (питье, купание).

3. Контактно-бытовой. При непосредственном контакте с зараженным человеком либо при контакте с поверхностями различных вещей, с которыми соприкасался зараженный.

Когда вирус связывается со слизистой кишечника, он проникает в энтероциты и энтероэндокринные клетки и в них реплицируется. Экспрессия белка VP1 происходит также в макрофагах, Т-клетках и дендритных клетках, но признаки полноценной репликации, такие как наличие неструктурных белков RdRp и VPg вместе со структурным белком VP1, или присутствие VP1 вместе с положительной и отрицательной вирусной РНК, выявляются только в энтероцитах и энтероэндокринных клетках. Рецептор, используемый вирусом для взаимодействия с человеческой клеткой при ее заражении, в данный момент не распознан.

Если говорить о симптомах инфекционного заболевания, то впервые они проявляются лишь после 12-48 часов после контакта с вирусом. Симптомы могут проявляться в следующем виде: боль и спазмы в животе, тошнота и рвота, которые продолжаются в течении 2 дней; диарея в виде обильного жидкого стула (10-20 раз в сутки) до 4 дней, далее стул обычно нормализуется. При этом наблюдается обезвоживание, высокая температура (вплоть до 39°С), вялость, недомогание, снижение аппетита. Если симптомы продолжаются более 4 дней, требуется немедленное обращение к врачу. Человек может быть заразным вплоть до 48 часов после исчезновения всех симптомов. При легкой форме инфекции осложнений не наблюдается, но у маленьких детей, беременных женщин, пожилых и людей с ослабленным иммунитетом или тяжелыми заболеваниями болезнь может протекать в тяжелой форме, которая сопровождается некоторыми осложнениями. Специфическими осложнениями у взрослых являются: головная боль, головокружение, олигурия, сухость во рту, гиповолемический шок, кардиомиопатия, гепатит, панкреатит; у детей – афебрильные судороги, некротический энтероколит, бронхиолиты, ишемический колит. К неспецифическим осложнениям относятся: энцефалопатия, гемолитико-уремический синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, воспаление печени [2].

На приеме врач, помимо осмотра, для окончательного установления этиологии инфекции может назначить следующие исследования:

- определение антигенов норовируса в образцах фекалий иммунохроматографическим методом;
- молекулярно-биологическое исследование фекалий на калицивирусы;
- микробиологическое (культуральное) исследование кала/ректального мазка.

Норовирусная инфекция не имеет какого-либо специфического лечения, так как еще не создали противовирусные препараты и вакцину от данной инфекции. Но есть средства, которые значительно улучшают жизнедеятельность организма: употребление большого количества жидкости (при тяжелой форме – внутривенное введение растворов); препараты, подавляющие симптоматику (пробиотики, противорвотные препараты, кишечные адсорбенты для снижения интоксикации); диеты.

Следует помнить, что норовирус устойчив к таким внешним факторам, как пониженная или повышенная температура (эффективны только температуры выше 60°С), ультрафиолетовое излучение, дезинфицирующие средства (кроме 0,1-0,5% раствора хлорамина). Опасность данного вируса также повышают высокая интенсивность его размножения и легкость распространения норовирусной инфекции [3].

Предотвратить развитие и распространение норовирусной инфекции можно с помощью соблюдения следующих мер профилактики [2]:

1) избегать контакта с людьми, зараженными данной инфекцией, вплоть до их полного выздоровления;

2) мыть руки до и после приготовления/приема пищи, посещения туалета, смены подгузника ребенку;

3) мыть продукты питания, употреблять только термически обработанные продукты;

4) не готовить еду для других людей, если вы больны, и минимум 3 дня после выздоровления;

5) стараться не соприкасаться с вещами/поверхностями, с которыми контактировал инфицированный;

6) стирать белье и одежду инфицированного чнловека с хлорсодержащим дезинфицирующим средством или кипятить;

7) не посещать места с повышенной инфекционной опасностью.

Соблюдение данных мер профилактики позволит человеку защититься от норовирусной инфекции и предотвратить ее распространение в регионе.

Выводы. Исходя из приведенной выше информации, можно сделать вывод о том, что норовирус является возбудителем опасной кишечной инфекцией до того времени, пока не будет разработана полноценная рабочая вакцина. Поскольку данный вирус устойчив к таким внешним факторам, как пониженная или повышенная температура, ультрафиолетовое излучение, дезинфицирующие средства, то необходимо строго соблюдать профилактические меры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции / А. А. Косова, В. И. Чалапа, Т. М. Итани, А. В. Семенов // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 114-128.

2. Острый норовирусный гастроэнтерит: эпидемиология, клиника, лечение и профилактика / Е. Л. Ситкина, Р. А. Иванова, С. И. Ситкин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20, № 1. – С. 83-99.

3. Норовирусная инфекция (обзор литературы) / Н. И. Хохлова, Д. В. Капустин, Е. И. Краснова, И. Я. Извекова // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 5-14.

4. Molecular Characterization and Epidemiology of Human Noroviruses in the Sverdlovsk Region, Russian Federation / R. Bykov, T. Itani, D. Pletenchuk [et al.] // Viruses. – 2025. – Vol. 17, № 9. – P. 1243.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРО-РНК БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ ОПУХОЛЕЙ

Маглыш С.С., Мокров И.А., Момот А.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Микро-РНК представляют собой класс некодирующих РНК длиной 18-25 нуклеотидов, имеющих специфическую шпилечную структуру. Хотя этот класс нуклеиновых кислот был открыт совсем недавно, в настоящее время уже известно, что данные микромолекулы участвуют в регуляции экспрессии генов, контролируют протекание некоторых иммунных реакций, влияют на дифференцировку, пролиферацию и апоптоз клеток. Однако, наиболее важной функцией микро-РНК является их участие в подавлении роста и пролиферации опухолевых клеток. Поэтому определение содержания микро-РНК в биологических жидкостях человека может помочь проводить диагностику опухолей на ранних стадиях заболевания. И это даст возможность предотвратить дальнейшее прогрессирование патологической неконтролируемой пролиферации раковых клеток. Изучение микро-РНК является очень важной и актуальной задачей современной биохимии и медицины, так как с каждым годом онкологические заболевания становятся все более разнообразными, что затрудняет их диагностику. Кроме того, они приобретают устойчивость к уже имеющимся методам лечения, что требует поиска новых подходов для борьбы с данными болезнями.

Цель. Изучить имеющиеся в научной литературе сведения об использовании молекул микро-РНК в качестве биомаркеров патологий дифференциального генеза.

Материалы и методы исследования. Детальный анализ отечественной и зарубежной научной литературы по вопросу применения микро-РНК в клинической диагностике опухолей и практической медицине.

Результаты и их обсуждение. Микро-РНК содержатся в клетках тканей человека, но их также обнаруживают и во внеклеточных жидкостях, например в плазме крови, слюне, моче. Установлено, что микро-РНК являются посттранскрипционными регуляторами, которые определяют скорость продукции конкретных белков [1]. Следовательно, таким образом они могут

влиять на различные сигнальные пути метаболизма (например, синтез инсулина, синтез липидов, липолиз). В случае аберрантной экспрессии микро-РНК путь метаболизма, куда они вовлечены, становится аберрантным, и это может привести к различным патологиям. Например: нарушение обмена инсулина ведет к развитию сахарного диабета, нарушения синтеза и распада липидов могут привести к ожирению и патологиям сердечно-сосудистой системы. Все вышеперечисленные факторы являются группой риска для развития опухолевых заболеваний. Аберрантная экспрессия микро-РНК может происходить вследствие генетических изменений. Сюда можно отнести: точечные мутации генов, делецию участка хромосомы, транслокацию. Нарушения обмена микро-РНК могут быть связаны не только с патологическими путями утилизации метаболитов, но и также с дефектами синтезируемых белков, а также избытком, либо недостатком ферментов, контролирующих синтез и перенос микромолекул.

Отмечается, что во внеклеточных жидкостях (моча, слюна, кровь) микро-РНК в чистой форме самостоятельно практически существовать не могут, они существуют только в виде биохимических комплексов, таких как липопротеидный комплекс, протеогликанный комплекс. Также обнаружено связывание микро-РНК с ЛПВП, с комплексами рибонуклеопротеидов. До 90% молекул микро-РНК в биологических жидкостях (например, в кровотоке) находится в связанной (невезикулярной) форме с белком AGO2 [1]. Связанные с белком микромолекулы формируют комплексы для межклеточной коммуникации – экзосомы. Поэтому, можно сказать, что микро-РНК являются дополнительным методом анализа генома человека, а также методом диагностики различных патологий. В зависимости от формы обнаруженных в биологических жидкостях микро-РНК, их значение в качестве маркера будет дифференцироваться. Невезикулярные формы микро-РНК, например, могут свидетельствовать о гибели, повреждении или нарушении метаболизма определенных клеток в конкретных тканях [2]. Это свойство применяется для диагностики опухолевых патологий. Подавляющее большинство раковых опухолей приводят к изменению ДНК человека. Отмечается, что микро-РНК регулируют экспрессию генов, кодирующих белки. При проведении научных исследований было продемонстрировано, что гипоксия либо отравляющие химические факторы, понижают активность ферментов DROSHA и Dicer. Эти ферменты участвуют в синтезе предшественников микро-РНК, а также переносят их в цитоплазму, что в конечном итоге приводит к понижению общего содержания микро-РНК в организме человека, тем самым повышая количество опухолевых клеток и способствуя дальнейшему распространению метастазов [3]. Изучение микро-РНК в качестве биомаркераов началось в 2008 году, когда микромолекулы впервые были обнаружена в В-клеточной лимфоме. Именно поэтому сейчас очень популярна, так называемая «жидкостная биопсия» тканей, направленная на изучение содержимого опухолевой ткани.

Рассмотрим на конкретных примерах использование микро-РНК в качестве онкомаркеров. Микро-РНК непосредственно связаны с мутациями в метаболических путях, например, таких как EGF (эпидермальный фактор

роста), Ras, а также с подавлением действия супрессора опухоли. Таким образом, при обнаружении мутаций на молекулярном уровне в метаболических путях, можно на ранних этапах установить скрытую форму патологий. О наличии патологических форм микро-РНК могут свидетельствовать экзосомы – межклеточные формы коммуникации, передающие информацию о содержании микро-РНК в различных тканях. Обнаружить такие микромолекулы можно при проведении количественного ПЦР-теста, а также высокопроизводительного секвенирования. Значительный интерес в современной науке проявляется к агрессивной форме рака молочной железы у женщин. Отмечается, что молекулы Mir-137, Mir-138 регулируют активность белка-гистона KDM5, который контролирует, рост, развитие, деление и миграцию клеток опухоли молочной железы [4]. Одновременно при этом повышенный уровень таких молекул, как микро-РНК 21, 10b ассоциируется с высоким риском развития метастазов в лимфатических узлах у мужчин при раке молочной железы. Эти виды микро-РНК также влияют на чувствительность опухоли к химиотерапии и отражают прогноз течения болезни. Также стоит отметить, что сегодня приобретают актуальность патогенез и особенности клинической картины колоректального рака. После анализа результатов некоторых проведенных исследований было установлена связь между данным опухолевым заболеванием и молекулами микро-РНК. Так, у 103 пациентов с колоректальным раком был проанализирован уровень экспрессии микромолекул в плазме крови и было установлено, что mir-221, mir-29a, mir-92a имеют высокий процент чувствительности к такому типу опухоли (79%) по результатам проведения ПЦР-теста [5]. Также не стоит забывать, что свободно циркулирующие микро-РНК в биологических жидкостях могут использоваться для прогнозирования рецидивов опухоли.

Выводы. На основании проведенного анализа имеющейся научной информации, можно сделать вывод о наличии связи между содержанием микро-РНК в биологических жидкостях человека и некоторыми опухолевыми заболеваниями. Выявлено также, что у групп лиц, в организме которых содержатся микромолекулы определенного типа, имеется предрасположенность к определенному виду раковой патологии. Установлена корреляция между содержанием микро-РНК и особенностью течения химиотерапии у пациентов онкологического профиля. Все вышесказанное указывает на важность определения микро-РНК в биологических жидкостях человека с диагностической целью, а также необходимость дальнейшего исследования их роли в метаболизме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гареев, И. Ф. Циркулирующие Микро-РНК как биомаркеры: какие перспективы? / И. Ф. Гареев, О. А. Бейлерли // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 6. – С. 142-143.

3. Hypoxia-upregulated microRNA-630 targets Dicer, leading to increased tumor progression / R. Rupaimoole, C. Ivan, D. Yang, K. M. Gharpure [et al.] // Oncogene. – 2016. – Vol. 35, № 33. – P. 4312-4320.

4. MicroRNAs regulate KDM5 histone demethylases in breast cancer cells / H. Denis, O. Van Grembergen, B. Delatte [et al.] // Mol BioSyst. – 2016. – Vol. 12. – P. 404-413.

5. Plasma micro-RNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer / Z. Huang, D. Huang, S Ni [et al.] // Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 118-126.

6. Circulating microRNAs as bio- markers for depression: many candidates, few finalist / H. Yuan, D. Mischoulon, M. Fava, M. W. Otto // Affect Disord. – 2018. – Vol. 233. – P. 68-78.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Масловская А. А.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Печень считается центральным органом обмена веществ в организме. Значение печени в метаболизме во многом определяется ее своеобразным кровоснабжением: более 70% крови поступает в нее через воротную вену, собирающую кровь из пищеварительного тракта, и 30% – из печеночной артерии. Такая специфическая особенность печени обеспечивает ее важнейшую роль в превращениях веществ, всасывающихся из кишечника, и в регуляции их концентрации в крови, тем самым поддерживая постоянство внутренней среды организма [3]. В печени протекают все виды обмена веществ (белков, аминокислот, углеводов, липидов, нуклеотидов, билирубина). Среди важнейших функций печени выделяют также белоксинтезирующую (в том числе участие в свертывании крови), экскреторную (желчеобразовательную), обезвреживающую (дезинтоксикационную) функции, в основе которых лежат специфические для этого органа биохимические процессы [2, 4, 5].

Рассматривая роль печени в обмене веществ у детей, следует прежде всего подчеркнуть, что детский организм нельзя рассматривать как уменьшенную копию взрослого. У детей в процессе роста и развития в организме происходят значительные изменения морфологических характеристик, химического состава и метаболизма [5]. Поэтому врачам-педиатрам особенно важно учитывать особенности обмена веществ у детей, поскольку метаболическое благополучие в организме ребенка определяет адекватность его развития, а при наличии патологических отклонений в метаболизме помогает понять, не только что происходит на молекулярном уровне в организме ребенка, но и объяснить, почему это происходит.

В раннем возрасте печень обладает большей относительной массой по сравнению со взрослыми. У новорождённого масса печени составляет 4-5% от массы тела, тогда как у взрослых эта величина равна 2-3%.

До рождения одной из важнейших функций печени является кроветворение. Около 5% объема печени у новорождённого приходится

на долю кроветворных клеток. С возрастом их количество уменьшается, но увеличивается содержание гепатоцитов (от 55 до 85%). Остальной объем занимают звездчатые клетки (ретикулоэндотелиоциты, клетки Купфера) и межклеточное пространство [3].

Важной метаболической особенностью печени новорождённого является незрелость некоторых ее ферментных систем, обусловленная несовершенством регуляторных механизмов к моменту рождения и физиологической перестройкой организма для адаптации к внеутробным условиям существования [2]. Сроки активного проявления функций печени у ребенка запрограммированы генетически и соответствуют времени начала биосинтеза многих белков и ферментов.

В связи с относительной метаболической и функциональной незрелостью печени у новорождённых и детей в раннем постнатальном периоде наблюдаются так называемые транзиторные состояния: транзиторные гипопротеинемия, гиперфенилаланинемия и гипертирозинемия, гипогликемия, галактоземия, гиперхолестеринемия, гипербилирубинемия, гипопротромбинемия. Указанные состояния наблюдаются преимущественно в первые дни после рождения ребенка и связаны со специфическими особенностями метаболизма в печени детей этого возраста [2].

Существует целый ряд особенностей метаболизма в печени у детей, отличающих их организм от взрослого [1-6].

1) **Недостаточный синтез белков плазмы крови функционально незрелой печенью.**

В печени новорождённых и детей первого месяца жизни значительно снижен синтез белков плазмы крови, что приводит к гипопротеинемии. Такая гипопротеинемия является транзиторным изменением. Со второго месяца жизни этот показатель несколько повышается, приближается к уровню взрослых на 2-3-й год жизни, а к 5-6-му году концентрация общего белка в плазме практически соответствует уровню взрослого человека.

Уменьшение концентрации общего белка сыворотки крови ниже уровня 50 г/л свидетельствует о крайне малом содержании альбуминов (до 30 г/л) и может привести к появлению отеков.

2) **Сниженная способность печени к синтезу мочевины.**

У детей первых 3 месяцев жизни в печени интенсивно идет синтез пуринов, а, следовательно, и их катаболизм, что повышает образование мочевой кислоты. В результате выведение мочевой кислоты с мочой в 3 раза превышает таковую у взрослых (в расчете на 1 кг массы тела). В этот же период жизни с мочой у ребенка выделяется повышенное количество аммиака при низком содержании мочевины. Повышение в печени активности ферментов орнитинового цикла и увеличение экскреции мочевины с мочой наблюдается только после 3-го месяца жизни.

3) **Низкая активность ферментов метаболизма фенилаланина и тирозина.**

В период новорождённости у ребенка наблюдается пониженная активность фенилаланингидроксилазы и тирозинаминотрансферазы, что

сопровождается повышением концентрации фенилаланина и тирозина в крови. Такое состояние (транзиторные гиперфенилаланинемия и гипертирозинемия) может ошибочно рассматриваться как проявление наследственной патологии обмена этих аминокислот. Нормализация активности указанных ферментных систем происходит в течение первого месяца после рождения.

4) **Недостаточное содержание гликогена в печени в первые месяцы жизни.**

Содержание гликогена в печени у плода в последнюю неделю внутриутробного развития достигает 10% от массы органа (у взрослых – 4-6%). В первые часы после рождения происходит быстрое расщепление гликогена для обеспечения энергозатрат организма, и в течение первых суток жизни содержание гликогена в печени снижается до 1%.

В соответствии со снижением запасов гликогена в печени у ребенка уже через 3 часа после рождения концентрация глюкозы в крови составляет 1,67-3,33 ммоль/л. Такое состояние называется физиологической гипогликемией новорождённых и является транзиторным. На третий день жизни уровень гликемии начинает повышаться (за счет кормления ребенка) и к 5-6-му дню достигает величин 2,78-3,5 ммоль/л, характерных для ребенка первого года. Однако, синтез гликогена в печени фактически не происходит в течение первых 2 месяцев жизни. В дальнейшем содержание глюкозы в крови увеличивается волнообразно, с подъемами к 6 и к 12 годам. Стабилизация гликемии на уровне взрослых происходит к 15-летнему возрасту.

5) **Сниженная способность печени утилизировать галактозу.**

Сразу после рождения у ребенка наблюдается повышение концентрации галактозы в крови (транзиторная галактоземия). Это связано с незрелостью фермента, фосфорилирующего галактозу (галактокиназы). Содержание галактозы нормализуется в крови у доношенных детей к концу первого месяца жизни, у недоношенных – к 3-4-му месяцу.

6) **Специфическая динамика синтеза холестерина в печени и его содержания в крови в первые месяцы жизни.**

В печени плода синтез холестерина протекает с очень низкой скоростью, поэтому у новорождённых содержание холестерина и его эфиров в крови значительно ниже, чем у его матери. После начала кормления грудным молоком наблюдается транзиторная гиперхолестеринемия, которая сохраняется на протяжении 2-3 месяцев жизни и может затруднять трактовку результатов этого лабораторного показателя при диагностике гипотиреоза. К 3-4-му месяцу после рождения гиперхолестеринемия исчезает. В норме концентрация холестерина в крови у детей на протяжении первых 5 лет жизни остается ниже, чем у взрослых.

7) **Изменение интенсивности желчеобразования в зависимости от возраста.**

Концентрация жёлчных кислот в печеночной жёлчи у детей первого года жизни высокая, затем она снижается к 10 годам, а в старшем возрасте вновь увеличивается. Наличие высококонцентрированной жёлчи у детей периода

новорождённости часто приводит к развитию синдрома сгущения жёлчи (холестаза) в этом возрасте.

Несмотря на высокую концентрацию жёлчных кислот в жёлчи абсолютное их количество в ряде случаев оказывается недостаточным в течение первого полугодия жизни, когда ребенок получает преимущественно содержащую жиры пищу (молоко матери). Поэтому у детей первых 5-6 месяцев после рождения довольно часто выявляется стеаторея, обусловленная не только ограниченной активностью липазы поджелудочной железы, но и относительным недостатком жёлчных кислот.

Особенно низкая активность желчеобразования наблюдается у недоношенных новорождённых. Она составляет около 10-30% желчеобразования у детей в конце первого года жизни.

Высокое содержание в жёлчи ребенка таурохолевой кислоты, обладающей выраженным бактерицидным действием, объясняет относительно редкое развитие микробного воспаления желчевыводящих путей в первый год жизни.

8) **Низкая активность системы конъюгации непрямого билирубина.**

В крови новорождённых и детей первых дней жизни значительно повышена концентрация непрямого билирубина (транзиторная гипербилирубинемия). Одной из причин этого является недостаточное функционирование конъюгирующей системы печени: низкая активность УДФ-глюкуронилтрансферазы и невысокая скорость синтеза в печени УДФ-глюкуроновой кислоты. Активность ферментной системы конъюгации билирубина значительно возрастает в первые 3-4 дня после рождения. Активность УДФ-глюкуронилтрансферазы значительно повышается к концу 2-й недели жизни и достигает уровня взрослых к концу 3-4-й недели жизни.

9) **Сниженный синтез факторов свертывания крови, зависимых от витамина К.**

У новорождённого в первые сутки жизни в крови значительно снижено содержание факторов свертывания, зависящих от витамина К (II, VII, IX, X), имеет место значительная гипопротромбинемия (транзиторная гипопротромбинемия) и склонность к геморрагиям. Недостаточный синтез указанных факторов обусловлен тем, что у новорождённого кишечник стерилен, и в нем не происходит синтез витамина К бактериями. После рождения уровень перечисленных факторов продолжает уменьшаться, достигает своего минимума значений на 3-й день жизни ребенка. К концу первой недели после рождения по мере заселения кишечника бактериями гипопротромбинемия постепенно нормализуется, но синтез протромбина может быть снижен у ребенка в первые 3 месяца жизни.

10) **Ограниченные возможности печени по обезвреживанию ксенобиотиков.**

Детоксикация различных соединений в печени происходит с использованием глюкуроновой и серной кислот. У детей раннего возраста развитие системы конъюгации еще не достигло завершения, что увеличивает

возможность быстрого возникновения признаков эндогенной и экзогенной интоксикации в этом возрасте.

Таким образом, глубокие теоретические знания о специфических особенностях обмена веществ в печени у здорового ребенка помогут врачу-педиатру понимать некоторые закономерности патогенеза и отличительные черты симптоматики ряда заболеваний детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов, Н. Р. Обмен веществ у детей и способы его биохимической оценки / Н. Р. Иванов, В. И. Рубин. – Саратов : СГУ, 1984. – 256 с.

2. Корочанская, С. П. Биохимические особенности обмена веществ у детей : учеб. пособие для вузов / С. П. Корочанская, И. М. Быков, Т. С. Хвостова. – 3-е изд., стер. – Санкт-Петербург : Лань, 2023. – 140 с.

3. Лелевич, В. В. Обмен веществ в детском организме : учеб. пособие по биологической химии для студентов педиатрического факультета / В. В. Лелевич, В. М. Шейбак, А. А. Масловская. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 212 с.

4. Мещанинов, В. Н. Биохимия детского возраста : учеб. пособие / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков. – Екатеринбург : УГМУ, 2017. – 190 с.

5. Обмен веществ у детей / Ю. Е. Вельтищев, М. В. Ермолаев, А. А. Ананенко, Ю. А. Князев. – М. : Медицина, 1983. – 464 с.

6. Полачек, К. Физиология и патология новорожденных детей ; пер. с чешск. / К. Полачек. – Прага : Авиценум, 1986. – 450 с.

КУМУЛЯТИВНЫЙ ЭФФЕКТ МОМЕТАЗОНА И НОРТРИПТИЛИНА НА ИНГИБИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ

Миронова Т.В., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г., Колесникова Т.С., Левандовская О.В.

Белорусский государственный медицинский университет
НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Актуальность. Иммунный ответ (ИО) представляет собой сложный процесс, развивающийся как ответная реакция организма на антиген, и направленный на его устранение. В зависимости от типа Th-клеток, вовлекаемых в ИО, а также специфического для них набора цитокинов, принято выделять ИО 1-го, 2-го и 17-го типов. Главной задачей Th1, активирующихся в ходе ИО 1-го типа, является противостояние вирусам, бактериям и онкогенным клеткам. В результате активации ИО 2-го типа Th2 в кооперации с В-клетками разворачивают аллергическое воспаление. Th17-тип ИО направлен на длительное поддержание воспаления за счёт выработки цитокинов семейства IL-17 и вовлечения в воспалительный процесс

нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов и других клеток-эффекторов. Поскольку Th клетки каждого типа способны производить широкий спектр цитокинов, условно относимых к разным типам ИО, участники ИО 1-го, 2-го и 17-го типов функционируют взаимосвязанно, проявляя при этом как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства, что подразумевает наличие сложных механизмов взаимосвязи между популяциями Th [1].

В подходе к лечению заболеваний, связанных с развитием воспаления, должно быть предусмотрено снижение интенсивности ИО. Для этой цели применяются глюкокортикостероидные препараты (ГКС). Однако, поскольку не все пациенты оказываются одинаково восприимчивы к ним, изучаются подходы к повышению чувствительности клеток к ГКС и снижению развёртывания ИО.

Трициклический антидепрессант нортриптилин продемонстрировал в ряде экспериментальных исследований противоспалительные свойства, а также способность дополнять действие глюкокортикостероидов [3]. Ранее нами было показано, что нортриптилин повышает эффективность глюкокортикостероидной терапии, подавляя продукцию IL-4, IL-8, TNF-α и IFN-γ естественными киллерами (NK) в крови пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) [2]. До настоящего времени неизвестно, какой тип (типы) иммунного ответа (ИО) подвержен(ы) влиянию нортриптилина. В литературе нет единого мнения относительно целесообразности совместного применения этих препаратов [4].

Цель. Изучить влияние глюкокортикостероида мометазона, нортриптилина, а также их комбинации на мононуклеарные клетки (МНК) крови в условиях стимулированного ИО 1-го, 2-го или 17-го типа.

Материалы и методы исследования. Исследование включало шесть здоровых испытуемых в возрасте 18-19 лет. Изолированные МНК крови инкубировали в присутствии мометазона (конечная концентрация 10^{-10} М), нортриптилина (конечная концентрация 10^{-5} М) или их комбинации в течение одного часа, а затем стимулировали раздельно ИО 1-го, 2-го или 17-го типов путём внесения рекомбинантных белков-активаторов (IL-2, IL-25, IL-33, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), IL-12, IL-1β, IL-23). По истечении трёх суток культивирования в супернатантах методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8 и IL-13.

Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc («MedCalc Software Ltd», Бельгия). Результаты представлены в виде медианы ±25%-75%. Для оценки статистической достоверности различий между пробами использовался критерий Фридмана.

Результаты и их обсуждение. Внесение активаторов ИО 1-го, 2-го и 17-го типа в среду культивирования приводит к достоверному увеличению в ней концентрации TNF-α, относительно нестимулированых клеток, а внесение мометазона – к её снижению относительно стимулированных клеток. Внесение нортриптилина также сопровождается существенным снижением концентрации

TNF-α. При ИО 2-го типа добавление к культивируемым клеткам комбинации ингибиторов вызывает снижение концентрации TNF-α, причем, более выраженное, чем в случае мометазона. При ИО 1-го типа наблюдается лишь тенденция к такому снижению, а при ИО 17-го типа концентрация TNF-α статистически не отличается от концентрации в пробах без ингибиторов. (таблица 1).

Как и в случае с TNF-α, внесение активаторов ИО 1-го, 2-го и 17-го типа в среду культивирования приводит к статистически достоверному увеличению в ней концентрации IFN-γ, а внесение мометазона – к её снижению относительно культуры стимулированных клеток. Нортриптилин достоверно снижает концентрацию IFN-γ при ИО 17-го типа, в то время как при ИО 1-го и 2-го типа под действием нортриптилина наблюдается тенденция к такому снижению. Внесение комбинации мометазона и нортриптилина не приводит к кумулятивному снижению концентрации IFN-γ, по сравнению со снижением под действием мометазона, хотя при ИО 1-го и 17-го типов имеется тенденция к снижению (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние мометазона и нортриптилина на секрецию провоспалительных цитокинов МНК периферической крови в условиях активации ИО 1-го, 2-го или 17-го типа

Тип ИО	Стимулированный ИО	Нортриптилин	Мометазон	Комбинация
TNF-α, нг/мл				
1	18,1 [12,9-20,4]	7,75 [5,3-18,4] *	4,0 [2,5-5,1] *	2,7 [1,15-4,9] *
2	16,6 [14,7-24,15]	6,23 [4,2-19,3] *	13,1 [3,35-13,4] *	3,3 [1,9-13,8] **
17	21,65 [13,6-22,7]	12,6 [7,6-16,2] *	10,0 [7,5-14,7] *	16,6 [14,5-21,5]
IFN-γ, нг/мл				
1	71,2 [50,8-91,6]	45,5 [35,5-96,7]	27,0 [12,2-34,0] *	20,3 [14,5-29,7] *
2	13,2 [9,75-22,9]	9,6 [8,5-16,3]	6,8 [4,6-10,9] *	11,0 [4,4-12,25]
17	15,3 [12,4-16,5]	7,1 [5,9-10,1] *	7,3 [4,95-7,5] *	4,7 [4,5-7,8] *
IL-6, нг/мл				
1	1,15 [0,9-1,8]	0,6 [0,4-1,3]	0,25 [0,025-0,3] *	0,48 [0,15-1,0] *
2	2,03 [1,7-3,4]	1,58 [1,05-2,0] *	0,73 [0,35-1,15] *	0,4 [0,18-0,63] **
17	20,0 [14,7-27,5]	18,6 [13,75-25,7] *	6,4 [5,2-11,4] *	8,0 [4,9-12,8] *
IL-8, нг/мл				
1	61,2 [31,8-84,8]	51,7 [15,6-73,85]	9,13 [3,89-14,5] *	5,8 [3,3-30,8] *
2	54,7 [42,3-72,5]	62,0 [44,7-76,35]	12,7 [5,74-44,1] *	10,2 [4,6-30,8] **
17	136,9 [124,9-171,0]	145,0 [100,2-158,2]	60,9 [44,5-92,5] *	75,4 [52,0-98,2] *
IL-13, нг/мл				
1	44,9 [25,6-50,8]	18,7 [15,2-19,0] *	15,7 [11,5-26,2] *	22,7 [18,3-25,5] *
2	39,4 [31,5-46,3]	20,0 [12,9-20,7] *	17,7 [14,2-18,8] *	18,1 [15,4-23,6] *
17	35,9 [28,0-43,2]	17,7 [14,9-21,9] *	19,9 [18,8-21,6] *	16,2 [12,1-20,2] *

Примечание – * – разница статистически достоверна относительно проб со стимулированным ИО, ** – разница статистически достоверна относительно проб с мометазоном, ($p \leq 0,05$).

Концентрация IL-13 существенно выше в пробах, в которые вносили активаторы ИО 1-го, 2-го и 17-го типа, относительно нестимулированых клеток. Внесение мометазона приводит к снижению концентрации IL-13 относительно стимулированных клеток. Внесение в среду культивирования МНК нортриптилина также сопровождается существенным, мало уступающим эффекту, оказанным мометазоном, снижением концентрации IL-13. Однако комбинация этих ингибиторов не вызвает снижения концентрации IL-13 по сравнению с мометазоном. При ИО 17-го типа наблюдается лишь тенденция к такому снижению.

Концентрация IL-6 значимо выше в пробах, в которые вносили активаторы, относительно нестимулированых клеток. Внесение мометазона в среду культивирования клеток сопровождается статистически достоверным снижением концентрации IL-6. В этих же условиях добавление нортриптилина существенно снижает концентрацию IL-6 по сравнению с контролем. Внесение же комбинации мометазона и нортриптилина приводит к достоверному снижению секреции IL-6 по сравнению с пробами, где в качестве ингибитора вносили только мометазон, но только в условиях активации ИО 2-го типа.

Концентрация IL-8 также достоверно выше в пробах, в которые вносили активаторы ИО. Внесение мометазона в среду культивирования клеток сопровождается статистически достоверным снижением концентрации IL-8. В свою очередь, после добавления нортриптилина наблюдается лишь тенденция к снижению секреции IL-8, а внесение комбинации мометазона и нортриптилина приводит к достоверному снижению секреции IL-8 в условиях активации ИО 2-го типа.

Выводы. Мометазон снижал концентрацию TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8 и IL-13 при активации ИО 1-го, 2-го и 17-го типа. Нортриптилин при стимуляции ИО 1-го типа снижал только уровень секреции TNF-α и IL-13. Стимулированный ИО 2-го типа также сопровождался снижением секреции TNF-α, IL-6 и IL-13 под влиянием нортриптилина. В условиях активации ИО 17-го типа нортриптилин снижал секрецию TNF-α, IL-6, IL-13, а также IFN-γ. Комбинация мометазона и нортриптилина оказывает потенцирующий эффект на снижение секреции TNF-α, IL-6 и IL-8 при активации ИО 2-го типа.

Потенцирующий эффект комбинации нортриптилина с мометазоном по снижению концентрации провоспалительных цитокинов рекомендуется для дальнейшего исследования с целью использования в терапии заболеваний, связанных с активацией ИО 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allergies – A T cells perspective in the era beyond the T_H1/T_H2 paradigm / M. Berker, L. J. Frank, A. L. Geßner [et al.] // Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 174. – P. 73-83. – doi:10.1016/j.clim.2016.11.001.

2. Nortriptyline overcomes corticosteroid resistance in NK and NKT-like cells from peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. G. Kadushkin, A. D. Tahanovich, L. V. Movchan [et al.] // Research Results in Pharmacology. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 59-70. – doi: 10.3897/rrpharmacology.8.75467

3. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase-δ / M. Nicolas, T. Yasuo, I. Kazuhiro, J. B. Peter // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2011. – № 337 (2). – P. 465-470. – doi: 10.1124/jpet.110.175950.

4. Dexamethasone changes the pharmacokinetics of amitriptyline and reduces its accumulation in rat brain: The roles of P-gp and cyp3a2 / J. Wen, Y. Shen, M. Zhang, [et al.] // Journal of pharmacological sciences. – 2019. – № 140 (1). – P. 54-61. – doi: 10.1016/j.jphs.2019.04.007.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНДЕКСА ЖИРОВОЙ АТТЕНУАЦИИ ПРИ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Мирук И.А., Дорошенко Е.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Традиционная парадигма атерогенеза эволюционировала из концепции «уязвимой бляшки» (*vulnerable plaque*) в концепцию «уязвимого пациента» (*vulnerable patient*), где ключевую роль играет системное и локальное воспаление. Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) признана активным эндокринным органом, осуществляющим двунаправленную коммуникацию с сосудистой стенкой которая продуцирует провоспалительные адипокины, вазоактивные факторы (ангиотензиноген и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1). Она осуществляет двунаправленную паракринную коммуникацию с сосудистой стенкой.

Однако последние исследования подтверждают гипотезу «outside-in», согласно которой воспалительные сигналы от дисфункциональной ПВЖТ инициируют эндотелиальную дисфункцию и прогрессирование атеросклероза еще до появления видимых структурных изменений сосуда [3, 4].

Цель. Систематизировать данные современных исследований (2022–2025 гг.) о роли дисфункции ПВЖТ в развитии коронарного атеросклероза и оценить прогностическую ценность индекса жировой аттенуации (FAI) как биомаркера коронарного воспаления.

Материалы и методы исследования. В основу работы положен анализ научной литературы за 2022 – 2025 гг. по проблеме дисфункции периваскулярной жировой ткани, диагностической ценности индекса жировой аттенуации (FAI) и его прогностической значимости. Использованы результаты мета-анализов и проспективных исследований из рецензируемых научных изданий.

Результаты и их обсуждение

Патофизиологические механизмы дисфункции ПВЖТ. В физиологических условиях ПВЖТ обладает вазопротективным фенотипом,

секретируя адипонектин, оментин и факторы релаксации (ADRF), которые противодействуют вазоконстрикции. При метаболическом стрессе и ожирении происходит фенотипическое переключение, характеризующееся гипертрофией и гиперплазией адипоцитов, инфильтрацией иммунными клетками (макрофагами фенотипа-М1) и секреторным сдвигом: снижением выработки адипонектина и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α, MCP-1) [4].

Физическая основа метода FAI. Индекс жировой аттенуации (Fat Attenuation Index, FAI) – метод измерения радиоденсивности перикоронарного жира при КТ-ангиографии в единицах Хаунсфилда (HU). HU – количественная шкала рентгеновской плотности, где плотность воды принята за 0, воздуха за –1000, кости за +700 и более. Воспаление приводит к локальному отеку и изменению состава липидов внутри адипоцитов, что меняет их рентгеновскую плотность. Именно этот физический феномен лег в основу метода оценки FAI.

Диагностическая ценность FAI. Смещение значений FAI в сторону нуля (от типичных -190 HU до -30 HU) свидетельствует о снижении содержания липидов и увеличении водной фазы, что является суррогатным маркером воспаления. Воспалительная трансформация ПВЖТ, выявляемая через изменение FAI, коррелирует с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек. FAI позволяет визуализировать биологическую активность процесса и выявлять пациентов с высоким «остаточным воспалительным риском», который не оценивается стандартными клиническими шкалами.

Прогностическая значимость (риск неблагоприятных сердечно-сосудистые событий MACE). Мета-анализ, проведенный Sagris et al., подтвердил высокую прогностическую ценность метода. Повышение FAI является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда (отношение рисков 3.29; 95% ДИ) [3]. Это позволяет выделить группу пациентов высокого риска, которые могут быть пропущены при использовании стандартных клинических шкал.

FAI и интервенционные вмешательства. Новые данные Yamamoto et al. (2024) расширяют применение FAI на интервенционную кардиологию. Авторы установили корреляцию между высокими значениями аттенуации ПВЖТ и риском перипроцедурного повреждения миокарда при плановых вмешательствах [5]. Предполагается, что хроническое воспаление ПВЖТ способствует микрососудистой дисфункции, делая дистальное русло более уязвимым к эмболизации при стентировании.

ПВЖТ и вазоспазм. Несмотря на доказанную роль воспаления в развитии атеросклероза, связь ПВЖТ с вазоспастической стенокардией (стенокардией Принцметала) остается неоднозначной. Теоретически, воспалительные цитокины должны повышать реактивность гладкой мускулатуры.

Однако, недавнее исследование Asada et al. (2025), включавшее пациентов с подтвержденным провокационными тестами вазоспазмом, не выявило статистически значимых различий в значениях FAI по сравнению

с контрольной группой [1]. Данный факт подчеркивает фундаментальное различие патогенеза: Атеросклероз – воспалительно-дегенеративный процесс (высокий FAI); вазоспазм – функциональное нарушение регуляции тонуса, которое может протекать без выраженного воспалительного компонента в окружающей жировой ткани.

Принципиальное значение для интерпретации FAI имеет разграничение двух механизмов сужения артерий: органического (атеросклеротического) и функционального (вазоспастического). Атеросклероз, как воспалительно-дегенеративный процесс, сопровождается активацией ПВЖТ и повышением FAI. Напротив, вазоспастическая стенокардия (Принцметала) обусловлена нарушением сосудистого тонуса без локального воспаления, поэтому FAI остаётся в норме. Эти различия, подтверждённые в работе Asada et al. подчёркивают принципиально разные механизмы развития данных форм коронарной патологии [1].

Клиническое значение метода. FAI позволяет неинвазивно оценить фенотип ПВЖТ, что открывает возможности для стратификации риска без дополнительного облучения – расчёт индекса выполняют как постпроцессинг рутинной КТ-ангиографии. Метод выявляет пациентов с «остаточным воспалительным риском», не оцениваемым стандартными шкалами, и превращает КТ-ангиографию из анатомического исследования в функциональный инструмент диагностики коронарного воспаления.

Выводы

Периваскулярная жировая ткань является активным эндокринным органом, участвующим в патогенезе атеросклероза через механизм «outside-in» (снаружи-внутрь). FAI – валидированный биомаркер, объективно отражающий локальное коронарное воспаление. Повышение FAI ассоциировано с нестабильностью атеросклеротических бляшек, высоким риском MACE и перипроцедурными осложнениями. Отсутствие изменений FAI при вазоспазме подтверждает различия механизмов органической и функциональной коронарной обструкции. Внедрение оценки ПВЖТ в клиническую практику позволит улучшить персонализацию терапии, направленной на стабилизацию бляшки, однако роль данного маркера при вазоспастических состояниях требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Relation of Perivascular Adipose Tissues on Computed Tomography to Coronary Vasospasm / K. Asada, Yu. Saito, H. Takaoka [et al.] // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2025. – Vol. 26, № 2. – Art. 26327. – doi: 10.31083/RCM26327.

2. Pericoronary fat attenuation in stenotic and vulnerable coronary artery plaques: Implications for coronary artery disease and associated conditions / B. Günay, M. S. Tepe, H. H. Öztürk [et al.] // Acta Radiologica Open. – 2025. – Vol. 14, № 5. – Art. 20584601251342312. – DOI: 10.1177/20584601251342312.

3. Sagris, M. Pericoronary fat attenuation index–a new imaging biomarker and its diagnostic and prognostic utility: a systematic review and meta-analysis /

M. Sagris, A. S. Antonopoulos, S. Simantiris [et al.] // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. e526–e536. – DOI: 10.1093/ehjci/jeac174.

4. Clinical correlates of perivascular adipose tissue in coronary artery disease and obesity / S. Upadhaya, A. C. Pandey, J. Wiley, T. H. Le Jemtel // Frontiers in Physiology. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1651249. – doi: 10.3389/fphys.2025.1651249.

5. Impact of Pericoronary Adipose Tissue Attenuation on Periprocedural Myocardial Injury in Patients With Chronic Coronary Syndrome / T. Yamamoto, H. Kawamori, T. Toba [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2024. – Vol. 13, № 3. – Art. e031209. – doi: 10.1161/JAHA.123.031209.

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОРНК В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Повжик В.А., Завадский Н.А. Леднева И.О.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. На сегодняшний день микроРНК признаны необходимым инструментом контроля генной активности клеток. Поскольку микроРНК могут влиять на целевые гены, они представляют интерес не только как значимые биомаркеры, но и как потенциальные инструменты для лечения онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Цель. Изучить биологические функции микроРНК, их механизмы действия и роль в патогенезе различных заболеваний человека, а также оценить возможности применения микроРНК в диагностике и терапии.

Материалы и методы. Анализ современных литературных источников, включающих научные статьи, обзоры и данные специализированных баз, посвящённых структуре, биосинтезу и функциональной активности микроРНК.

Результаты и обсуждение. МикроРНК - короткие некодирующие молекулы, прошедшие путь от случайного открытия на модели C.elegans в 1990-х до признания их одним из основных классов регуляторов клеточной активности. Сегодня установлено, что они осуществляют прецизионный контроль экспрессии генов, причем не только путем супрессии, но и через активацию транскрипционных процессов. Способность этих молекул модулировать клеточные программы на посттранскрипционном уровне делает их перспективным объектом для терапевтического воздействия, позволяя рассматривать микроРНК как фундамент для разработки нового поколения таргетных препаратов [2].

В кардиологии, особенно при хронической сердечной недостаточности, микроРНК зарекомендовали себя как высокочувствительные и специфичные

биомаркеры, способные не только отражать наличие заболевания, но и характеризовать его тяжесть и прогноз. Установлено, что уровень miR-423-5p коррелирует с концентрацией натрийуретического пептида. Эти показатели отражают степень ремоделирования левого желудочка и прогрессирование сердечной недостаточности, что делает miR-423-5p перспективным инструментом для ранней диагностики и мониторинга заболевания [5]. Дополнительную ценность для прогноза состояния пациента имеет miR-182, превосходящая по информативности традиционные маркеры воспаления и сердечной недостаточности. С патофизиологической точки зрения микроРНК непосредственно участвуют в ремоделировании миокарда. Снижение экспрессии miR-1 и miR-133 ассоциировано с развитием гипертрофии, тогда как активация miR-208a и miR-132 способствует прогрессированию патологических изменений. Фиброз миокарда опосредуется, в частности, через miR-21 и miR-214, активирующие фибробласты и синтез коллагена, а усиление апоптоза кардиомиоцитов связано с повышением уровня miR-34a и miR-182. Эти данные создают патогенетическую основу для разработки таргетной терапии [3].

Терапевтическое применение микроРНК в кардиологии в настоящее время активно развивается. Основные стратегии включают использование миметиков для восстановления функции защитных микроРНК и антагомиров для ингибирования патологически активированных молекул. Наиболее значимым достижением является клиническое исследование ингибитора miR-132 (CDR132L), продемонстрировавшего безопасность и улучшение функционального состояния миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточность. Таким образом, микроРНК переходят из категории экспериментальных маркеров в разряд потенциальных терапевтических агентов.

В трансплантологии особую актуальность приобретает проблема ранней диагностики отторжения трансплантата. В настоящее время «золотым стандартом» остается эндомиокардиальная биопсия, однако её инвазивность ограничивает частоту применения. Циркулирующие микроРНК в этом контексте - хорошая малоинвазивная альтернатива. Показано, что снижение уровней miR-101 и miR-27 ассоциировано с развитием острого отторжения, причем комбинированное снижение этих показателей значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода. Важно подчеркнуть, что данные молекулы не только выполняют диагностическую функцию, но и отражают активность фибротических процессов, что позволяет использовать их для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии и динамического наблюдения пациентов.

Существенное значение микроРНК имеют и в фармакологии, где они выступают регуляторами системы ADME, влияя на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Регуляция изоферментов цитохрома P-450, включая CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C19, определяет индивидуальные различия в метаболизме препаратов. Например, miR-142 снижает экспрессию CYP3A4/5, что может приводить к изменению

эффективности клопидогрела, тогда как miR-29a-3p регулирует активность CYP2C19. Это имеет принципиальное значение для персонализации терапии, особенно в кардиологии при назначении антиагрегантов [1].

Отдельного внимания заслуживает роль микроРНК в прогнозировании ответа на антиагрегантную терапию. Повышение miR-26a ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу, тогда как miR-223 и miR-96 влияют на степень ингибирования тромбоцитарных рецепторов. Использование панелей микроРНК позволяет объективизировать эффективность лечения и оптимизировать выбор препаратов, включая тикагрелор и прасугрел [1].

В онкологии, в частности при гепатоцеллюлярной карциноме, микроРНК открывают новые возможности для ранней диагностики, которая остается одной из ключевых проблем. Традиционные методы, такие как определение альфа-фетопротеина, обладают недостаточной чувствительностью, тогда как циркулирующие микроРНК демонстрируют высокую стабильность и диагностическую точность. Снижение уровня miR-122 и повышение экспрессии miR-21, miR-221, miR-222 и miR-224 отражают злокачественную трансформацию и могут использоваться как диагностические маркеры. Применение мультикомпонентных панелей, включающих несколько микроРНК, позволяет достичь высокой чувствительности и специфичности, что особенно важно для выявления заболевания на ранних стадиях [4].

С терапевтической точки зрения в онкологии также рассматриваются две основные стратегии: восстановление функции опухоль-супрессорных микроРНК и ингибирование онкогенных молекул. Несмотря на то, что данные подходы находятся на стадии разработки, уже показано, что модификация экспрессии микроРНК может повышать чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии и таргетным препаратам.

Выводы. Таким образом, микроРНК представляют собой универсальный инструмент современной медицины, объединяющий диагностику, прогнозирование и терапию. Их использование позволяет перейти от стандартных схем лечения к персонализированной медицине, учитывающей индивидуальный молекулярный профиль пациента. Несмотря на существующие ограничения, дальнейшее развитие данной области открывает широкие перспективы для повышения эффективности лечения и улучшения состояния пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великий, Д. А. Диагностическая ценность микроРНК-101 и микроРНК-27 при остром отторжении трансплантата сердца / Д. А. Великий [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 33–44.

2. Circulating microRNAs as promising diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / E. Alemayehu, A. Fasil, H. Ebrahim [et al.] // Frontiers in Molecular Biosciences. – 2024. – Vol. 11. – Art. 1393093.

3. Cakmak, H. A. The prognostic value of circulating microRNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study / H. A. Cakmak // Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown). – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 431–437.

4. Dluzen, D. F. MicroRNA regulation of the major drug-metabolizing enzymes and related transcription factors / D. F. Dluzen, P. Lazarus // Drug Metabolism Reviews. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 320-334.

5. Iatrogenic non-coronary leaflet perforation as a complication after robotic mitral valve repair / A. Kalangos, Y. Zorman, E. C. Güler, N. Shatelen // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2024. – Vol. 19, № 1. – P. 329. – doi: 10.1186/s13019-024-02753-4.

6. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods / K. Saliminejad, S. Soleymani Fard, S. H. Ghaffari, H. R. Khorram Khorshid // Journal of Cellular Physiology. – 2019. – Vol. 234, № 5. – P. 5451–5465.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ С РАЗЛИЧНОЙ ЧАСТОТОЙ ОБОСТРЕНИЙ В ДИНАМИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Рябцева Т.В., Таганович А.Д.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, связанное с развитием хронического воспаления с преобладанием нейтрофилов (нейтрофильное воспаление) или эозинофилов (эозинофильное воспаление) в ответ на действие патологических частиц. Частота обострений является одним из основных предикторов неблагоприятного течения ХОБЛ [1]. Пациенты с частыми обострениями (два и более в год) имеют: более быстрое снижение функции легких; более низкое качество жизни; повышенный риск госпитализаций и летальности. Идентификация пациентов с высоким риском повторных обострений позволит оптимизировать терапию для предотвращения развития обострения или снизить тяжесть течения обострений. Большинство исследований оценивают показатели гемограммы только при поступлении в стационар (в период обострения) или только в стабильном состоянии. При этом динамика клеточных показателей в процессе лечения может отражать эффективность терапии и риск последующих обострений, а сравнение пациентов с разной частотой обострений в отношении динамики абсолютных концентраций клеток крови на 14-е и 90-е сутки практически не проводилось, так как считается краткосрочной динамикой. Однако на наш взгляд именно изменения в данный временной период несет основную информацию по эффективности проведенного лечения и о вероятности наступления обострения после госпитализации.

Цель – проанализировать динамику изменений показателей гемограммы у пациентов с ХОБЛ с различной частотой обострений, оценить прогностическое значение данных показателей и информативность их динамических изменений в послегоспитальном периоде.

Материалы и методы. В исследование были включены 62 пациента (группа исследования) с установленным согласно критериям GOLD диагнозом ХОБЛ [1], находившихся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2025-2026 гг. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев без признаков бронхолегочной патологии, сопоставимых по возрасту и полу. В зависимости от количества обострений за предшествующий год все пациенты с ХОБЛ были распределены на две группы: группа I (редкие обострения) - 1 обострение в год и менее; группа II (частые обострения) - 2 и более обострений в год. Подробная характеристика группы исследования приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов ХОБЛ в зависимости от количества обострений в анамнезе

Характеристика	I группа	II группа
Количество пациентов	24	38
Возраст, лет	67,5 [67,0; 67,0]	64,0 [59,0; 72,0]
мужчины	20 (83 %)	32 (84%)
женщины	4 (17 %)	6 (25%)
не курят	4 (17%)	5 (13 %)
курят	13 (54 %)	18 (47 %)
курили, но бросили	7 (29 %)	15 (39 %)
Госпитализация, дней	30 [28;28]	24 [20;37]
ОФВ-1, %	38,0 [28,0;58,0]	39 [35;47]
ФЖЕЛ, %	71,0 [58,0;83,0]	75 [67;89]
Индекс Тиффно	0,44 [0,44;0,44]	0,44 [0,39;0,54]
SpO_2 (спокойное дыхание)	95 [95;95]	93 [92;95]
Применение системных ГКС	13 (54%)	26 (68%)

Наблюдение за пациентами (оценка показателей ОАК) осуществляли в день госпитализации (до начала терапии, «исх.»), через 14 дней от начала лечения и через 90 дней от начала лечения. Для оценки динамики рассчитывали разность показателей между исходной точкой и 14м днем (Δ(14д – исх.)), исходной точкой и 90м днем наблюдения(Δ(90д – исх.)), между 14м и 90м днем наблюдения (Δ(90д – 14д)).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного пакета **Statistica 10.0** и GraphPad. Различия считали статистически значимыми при **p < 0,05**. Тип распределения количественных признаков оценивали с помощью **критерия Шапиро–Уилка**. В связи с отклонением распределения большинства показателей от нормального,

дальнейший анализ выполняли с применением **непараметрических методов** статистики. Описательная статистика количественных переменных представлена в виде **Me [Q_1; Q_3], где Me – медиана, [Q_1; Q_3] – межквартильный интервал (**25-й и 75-й процентили). Для сравнения двух независимых групп использовали **U-критерий Манна–Уитни.** Метод применяли при сравнении: группы пациентов с ХОБЛ vs контрольной группы; группы с редкими обострениями (I) vs группы с частыми обострениями (II). Для анализа динамики показателей внутри одной группы применяли **критерий Вилкоксона.** Диагностическую и прогностическую значимость показателей гемограммы оценивали с помощью **ROC-анализа.** Для каждого показателя: определяли **площадь под ROC-кривой** с 95% доверительным интервалом, вычисляли **чувствительность и специфичность**, рассчитывали **оптимальную точку отсечения** по максимальному индексу Юдена (Youden index = Sensitivity + Specificity – 1). В таблицы, представленные ниже, включены результаты только статистически значимых изменений и статистически значимых прогностических моделей.

Результаты и их обсуждение. В ходе проспективного наблюдения сравнительный анализ показателей общего анализа крови у пациентов с ХОБЛ с редкими (группа I) и частыми (группа II) обострениями статистически значимые различия между группами были выявлены для изменения концентрации лейкоцитов с 14 до 90 дня наблюдения (Δ(90д – 14д)), концентрации нейтрофилов на 90 сутки наблюдения, относительного значения лимфоцитов на 90 сутки наблюдения, изменения абсолютной концентрации моноцитов с 14 до 90 дня наблюдения (Δ (90д – 14д)), изменения относительного числа эозинофилов с начала наблюдения до 14 дня госпитализации Δ(14д – исх) (таблица 2).

На 90-й день абсолютное число нейтрофилов было выше в группе I – 6,36 [4,20;8,69]$^{\times}10^9$/л, тогда как в группе II этот показатель составил 4,17 [3,55;5,29] $^{\times}10^9$/л. При этом относительное содержание лимфоцитов на 90-й день в группе I составило 21,60 [15,48;26,98] %, а в группе II – 30,27 [22,95;33,35]%. Мы видим разнонаправленные изменения в группах с разной частотой обострений. Для группы с редкими обострениями характерно преобладание концентрации нейтрофилов, а для группы с частыми обострениями – превалирует содержание лимфоцитов. Снижение абсолютного числа нейтрофилов и общего количества лейкоцитов у пациентов в группе с частыми обострениями может свидетельствовать о затухании нейтрофильного воспаления (неспецифического) и указывать на переключение иммунного ответа в сторону специфического [2]. Следует отметить, что, по всей видимости, речь идет не о полном переключении иммунного ответа с одного на другой тип, а о наслоении адаптивных механизмов на сохраняющийся активный врожденный иммунный ответ.

Таблица 2 – Показатели общего анализа крови и их изменения у пациентов с ХОБЛ, которые статистически значимо отличались в группах с частыми и с редкими обострениями

Показатели	Период наблюдения	I группа (n=24) Обострений ≤1/год	II группа (n=39) Обострений ≥2/год
Нейтрофилы, 1^x10^9/л	90	6,36 [4,20;8,69]	4,17 [3,55;5,29]
Лимфоциты, %	90	21,60 [15,48;26,98]	30,27 [22,95;33,35]
Лейкоциты, 1^x10^9/л	Δ (90д - 14д)	+ 0,21 [– 2,68; +2,71]	– 4,14 [– 9,31;+0,54]
Моноциты, 1^x10^9/л	Δ (90д - 14д)	+0,09 [– 0,06;0,35]	– 0,16 [– 0,30;– 0,03]
Эозинофилы, %	Δ (14д - исх)	+0,50 [– 0,20;+1,33]	– 0,20 [– 1,77;+0,78]
СОЭ, мм/ч	Δ (90д - исх)	+7,00 [+3,00;+15,50]	– 5,00 [– 13,00;+3,00]
	Δ (90д - 14д)	+12,00 [+4,00;+19,00]	– 1,00 [– 10,00;+7,00]

Результаты ROC-анализа свидетельствуют, что относительная концентрация лимфоцитов и абсолютная концентрация нейтрофилов, измеренная на 90-е сутки от начала последнего обострения может быть использована в качестве прогностического критерия вероятности развития большого количества обострений в последующее время (табл.3), если относительное содержание лимфоцитов превышает 29,25% (AUC = 0,765 (95% ДИ 0,582–0,947), чувствительность 59%, специфичность 92%), а абсолютная концентрация нейтрофилов при этом менее $5,91\times10^9$/л (AUC = 0,718 (95% ДИ 0,514–0,922), чувствительность 88%, специфичность 58%).

Анализ динамики показателей концентрации с 14-го дня госпитализации до 90-го дня наблюдения может отражать эффективность терапии. В данном исследовании группа пациентов с частыми обострениями характеризуется статистически значимым снижением концентрации лейкоцитов (Δ (90д - 14д) = – 4,14 [– 9,31; +0,54] 1^x10^9/л) и моноцитов (Δ (90д - 14д) = – 0,16 [– 0,30; – 0,03] 1^x10^9/л). В группе пациентов с редкими обострениями наблюдается повышение или состояние без изменений в концентрации данных клеток в крови пациентов. Выявленная разнонаправленная динамика лейкоцитов и моноцитов между группами, вероятно, отражает различия в эффективности противовоспалительной терапии, в частности, применение системных глюкокортикостероидов. Из таблицы 1 видно, что в группе пациентов I 54% пациентов принимали сГКС, а в группе II – 68%. Таким образом, выявленная динамика с 14-х по 90-е сутки у пациентов с частыми обострениями (группа II) свидетельствует о регрессии нейтрофильно-моноцитарного воспаления, что согласуется с более

интенсивным лечением (применением сГКС) данной группы пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Значения AUC для различных прогностических моделей (ROC-анализ, p≤0,05)

Показатели	Период наблюдения	AUC	95% ДИ	Чув-ть	Спец-ть	Порог. значение
Нейтрофилы, $1^{x}10^{9}$/л	90	0,718	0,514-0,922	88	58	< 5,91
Лимфоциты, %	90	0,765	0,582-0,947	59	92	> 29,25
Лейкоциты, $1^{x}10^{9}$/л	Δ (90д - 14д)	0,770	0,605-0,935	74	75	< – 1,33
Моноциты, $1^{x}10^{9}$/л	Δ (90д - 14д)	0,789	0,623-0,955	71	83	< – 0,07
Эозинофилы, %	Δ (14д - исх)	0,663	0,524-0,801	68	68	< 0,21
СОЭ, мм/ч	90	0,792	0,623-0,955	65	83	< 29,5
	Δ (90д - исх)	0,853	0,718-0,988	**65**	**92**	< **0,5**
	Δ (90д - 14д)	0,774	0,596-0,953	77	75	< 7,5

Концентрация эозинофилов в крови пациентов на сегодняшний день рассматривается как один из критериев для прогнозирования типа воспаления (эозинофильное) и эффективности лечения глюкокортикостероидами. Результаты данного исследования свидетельствуют, что следует учитывать динамику концентрации эозинофилов на 14й день от начала госпитализации. Изменение относительного количества эозинофилов в данный период составило в группе I +0,50[−0,20;+1,33]%, в группе II динамика была отрицательная −0,20 [−1,77;+0,78]%, т.е. происходило снижение концентрации эозинофилов по сравнению с исходными значениями. Медиана (1,29 [0,40;3,12]%) относительного содержания эозинофилов в группе с редкими обострениями была в 2 раза ниже, чем в группе с частыми обострениями, где медиана составила 2,12 [0,93;3,39]%. Данные различия были статистически не значимыми, однако могут указывать на то, что у пациентов с редкими обострениями преобладает другой тип воспаления. Модель, основанная на оценке динамики эозинофилов на 14е сутки от начала госпитализации, показала прогностическую способность с AUC = 0,663 (95% ДИ 0,524–0,801), чувствительностью 68%, специфичностью 68%, порог <0,205%. Снижение эозинофилов более чем на 0,205% через 14 дней с высокой долей вероятности говорит о том склонности пациента к частым обострениям.

Наибольшая прогностическая ценность с максимальными значениями AUC характерна для СОЭ на 90-е сутки (0,792 (95% ДИ 0,623–0,955)) и для её динамики с момента госпитализации до 90 суток наблюдения (AUC = 0,853 (95% ДИ 0,718–0,988)) и с 14-х до 90 суток наблюдения (AUC = 0,774 (95% ДИ 0,596–0,953)). Согласно проведенному анализу, пациенты с частыми обострениями ХОБЛ характеризуются значением СОЭ <29,5 мм/ч на 90-е сутки наблюдения. Для них специфичным по сравнению с пациентами с редкими обострениями является снижение СОЭ на 90-е сутки более чем на 7,5 мм/ч по сравнению с 14-ю днем наблюдения и более чем на 0,5 мм/ч по сравнению с исходными значениями (во время обострения).

Выводы. Уровень нейтрофилов в крови пациентов на 90-е сутки от начала лечения обострения менее $5{,}91^{\times}10^{9}$/л, а концентрация лимфоцитов в крови более 29,25% могут рассматриваться как предикторы высокой вероятности развития обострений в будущем. Динамика лейкоцитарных показателей и СОЭ обладает хорошей прогностической способностью в отношении идентификации пациентов, склонных к развитию частых обострений.

Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ (группа II) характеризовались более благоприятной динамикой лейкоцитарных показателей (снижение лейкоцитов и нейтрофилов, повышение относительного количества лимфоцитов) и регрессом СОЭ, в то время как у пациентов с редкими обострениями (группа I) большинство этих параметров либо оставались стабильными, либо демонстрировали отрицательную динамику. Данные результаты свидетельствуют в первую очередь о разном течении воспалительного ответа у пациентов с разливным анамнезом по обострениям ХОБЛ, а также о более интенсивном лечении (с применением сГКС) в группе пациентов с частыми обострениями, что приводит к соответствующей динамике и свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Следующим шагом необходимо выделить предикторы, во-первых, для применения сГКС, а во-вторых – найти лабораторные маркеры эффективности данной терапии в обеих группах пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report. – URL: https://www.goldcopd.org (date of access: 16.11.2023).

2. Immune cell regulatory networks in chronic obstructive pulmonary disease: mechanistic analysis from innate to adaptive immunity / H. Li, W. Yingqi, D. Hongxia [et al.] // Front. Immunol. – 2025. – Vol. 10. – P. 1-10.

3. Highman, A. The relevance of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: inflammation, microbiome, and clinical outcomes / A. Highman, A. Beech, D. Singh // J. Leukocyte biology. – 2024. – V. 116, № 5. – P. 927-946.

Раздел 3.
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОХИМИЯ

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА СОДЕРЖАНИЯ ЖИРА В ПЕЧЕНИ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДАМИ ГРАВИМЕТРИИ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ РЕЛАКСОМЕТРИИ

Аксенов И.В., Гусева Г.В.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Актуальность: Количественный анализ содержания липидов в печени широко используется в лабораторной диагностике при проведении доклинических исследований средств профилактики и лечения метаболически-ассоциированной жировой болезни печени – наиболее распространенного в мире хронического заболевания печени [1]. При этом рутинным методом анализа является гравиметрический метод Folch [2], обладающий рядом существенных недостатков (неполная экстракция липидов, использование токсичных растворителей, многостадийность и др.). Альтернативным современным подходом является использование инструментального метода анализа, основанного на использовании магнитно-резонансной релаксометрии и лишенного указанных недостатков.

Целью работы. Сопоставление результатов анализа содержания жира в печени, полученных методами гравиметрии и магнитно-резонансной релаксометрии

Материалы и методы исследования. Исследования были проведены на крысах самцах линии Wistar, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА». В течение нескольких (от 8 до 13) недель крысы получали полусинтетический корм с различным содержанием жира: контрольная группа (n=32) - 15% по калорийности; подопытная группа (n=97) - 45% по калорийности (высокожировой рацион). Содержание жира в печени изучали гравиметрическим методом Folch [2] и с помощью магнитно-резонансной релаксометрии с использованием анализатора EchoMRI-1100 (EchoMRI LLC, США). Согласие между методами определения жира в печени изучали методом Бланда–Альтмана с расчётом процентной разности по формуле 100×(A–B)/M, где A – значение, полученное способом магнитно-резонансной релаксометрии; B – Folch; M – среднее между обоими результатами.

Результаты и их обсуждение. Анализ Бланда-Альтмана выявил значимое пропорциональное смещение результатов, полученных методами гравиметрии и магнитно-резонансной релаксометрии: при среднем относительном содержании жира в печени менее 24 % способ Folch занижает результаты по сравнению с EchoMRI, при более высоких значениях – завышает. Вероятными причинами отмеченной закономерности являются неполное извлечение жира из печени гравиметрическим методом Folch, обусловленное

структурными особенностями ткани печени (наличие диффузионных барьеров в виде соединительнотканной стромы) и ее гетерогенным липидным профилем (в т.ч. наличием ковалентно связанных жиров, экстрагируемых только с помощью кислотного или щелочного гидролиза); а также потери полярных липидов в процессе промывания экстракта [3, 4].

Вывод. Выявленное пропорциональное смещение в зависимости от выраженности гепатостеатоза указывает на значительное ограничение возможности прямого сопоставления результатов количественного анализа, полученных методами гравиметрии (Folch) и магнитно-резонансной релаксометрии (EchoMRI).

Научно-исследовательская работа проведена в рамках государственного задания (FGMF-2025-0014)

ЛИТЕРАТУРА

1. Current status and future trends of the global burden of MASLD / L. Miao, G. Targher, C.D. Byrne [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. – 2024. – Vol. 35, № 8. – P. 697-707.

2. Folch, J. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues / J. Folch, M. Lees, Gh. Sloane Stanley // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226, № 1. – P. 497-509.

3. Модификация способа определения липидов / Н. В. Канская, В. В. Иванов, Е. А. Степовая [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – № 2. – С. 4-8.

4. Omar, A. M. Evaluation of Lipid Extraction Protocols for Untargeted Analysis of Mouse Tissue Lipidome / A. M. Omar, Q. Zhang // Metabolites. – 2023. – Vol. 13, № 9. – P. 1002. – doi: 10.3390/metabo13091002.

ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОРЕГОНИНОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* В СОСТАВЕ БИОПЛЕНКИ

Артюх Т. В.[1], Островская О. Б.[1], Шейбак В. М.[1], Тапальский Д. В.[2]

[1]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
[2]Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Формирование биопленки является ключевым фактором вирулентности грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae)* и обеспечивает защиту их от действия антибиотиков и иммунных механизмов организма [1]. В последние годы особое внимание уделяется поиску соединений, способных модифицировать свойства бактериальных биопленок и повышать эффективность антимикробной терапии [2]. В этом контексте орегонин представляет интерес как биологически активное соединение, влияющее на кинетику роста и чувствительность грамотрицательных бактерий

к антибиотикам, а также потенциально влияющее на процессы биопленкообразования и морфологию бактерий в составе биопленки [3, 4]. Изучение данных эффектов может способствовать расширению представлений о механизмах адаптации бактерий в составе биопленок и разработке новых подходов к преодолению антибиотикорезистентности [5].

Цель исследования – оценить морфологию бактериальных клеток и площадь биопленки *K. pneumoniae* в присутствии орегонина.

Материалы и методы исследования. В исследовании использовали орегонин, выделенный из водного экстракта коры *Alnus incana*, применяли чистую субстанцию меропенема. В исследование был включен грамотрицательный нозокомиальный штамм – *Klebsiella pneumoniae* 045.

Биопленки выращивали в статических условиях в иммунологических планшетах при 37°С в течение 48 ч. в бульоне Мюллера-Хинтон. Для изучения морфологии бактерий в составе биопленок в лунки иммунологического планшета помещали медные сеточки для электронной микроскопии, покрытые формваровой пленкой. После культивирования биопленок в присутствии следующих тестируемых групп: контроль; орегонин 2 мг/мл; меропенем 2 мкг/мл; комбинация орегонина 2 мг/мл и меропенема 2 мкг/мл, сеточки извлекали, подсушивали при комнатной температуре в течение 5 мин. и исследовали с использованием трансмиссионного электронного микроскопа JEOL 1011. Для проведения морфометрического анализа выполняли съемку 15 последовательно расположенных ячеек каждой сетки. С использованием программного обеспечения ImageJ определяли удельную площадь поверхности ячеек, занятую бактериальной биопленкой, в каждой экспериментальной группе. Статистическую обработку данных проводили с применением пакета Statistica 10. Количественные показатели представляли в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для сравнения независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным тестом Данна. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе биопленка была образована палочковидными бактериями. В присутствии 2 мг/мл орегонина биопленка была представлена в основном микроорганизмами округлой формы разного размера (диаметр клеток от 0,5 до 1,5 мкм). В присутствии 2 мкг/мл меропенема в поле зрения наблюдались единичные палочковидные бактерии. В группе 2 мг/мл орегонина + 2 мкг/мл меропенема площадь просветов сеточки, занятая бактериальной биопленкой, была сравнимой с таковой в группе с 2 мг/мл орегонина. Бактериальные клетки преимущественно округлой формы, разного размера (диаметром от 0,5 до 1,5 мкм), иногда встречаются палочковидные формы. Площадь сеточек, занятая микробной биопленкой, образованной *K. pneumoniae* 045 NDM на вторые сутки культивирования в «контрольной» группе составила 70,7 (16,0;74,7)*; в группе «орегонин» – 77,7 (69,5;84,9)*; в группе «меропенем» – 3,1 (2,1;7,6); в группе «меропенем + орегонин» 77,1 (45,2;83,9)*. * – $p<0,05$ при сравнении с группой «меропенем». Статистически значимые различия установлены между группами «меропенем 2 мкг/мл» и «контроль», «меропенем 2 мкг/мл» и «орегонин 2

мг/мл», а также «меропенем 2 мкг/мл» и «меропенем 2 мкг/мл + орегонин 2 мг/мл» (во всех случаях $p < 0,05$). Следует отметить, что орегонин не снижает площадь, занятую биопленкой, а в комбинации с меропенем нивелирует его влияние на формирование биопленки.

С помощью электронной микроскопии удалось установить неоднородность морфологической структуры монобиопленки *K. pneumoniae* 045 в присутствии орегонина. Клетки округлой формы, разных размеров, наблюдаемые в присутствии орегонина, могут соответствовать атипичным (возможно, L-форменным) клеточным вариантам клебсиелл. Известно, что под действием стрессовых факторов, включая антибиотики и окислительный стресс, бактерии способны формировать клеточно-стеночно-дефицитные формы, характеризующиеся изменением морфологии и повышенной адаптивностью. Несмотря на клиническую важность и общепризнанность атипичных форм бактерий наиболее сложной стратегией устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам, мало известно о молекулярных механизмах их образования (утраты клеточной стенки) и выживания [6]. Орегонин, относящийся к фенольным соединениям класса диарилгептаноидов, предположительно оказывает действие на бактериальную клеточную стенку за счет совокупности неспецифических молекулярных эффектов, прежде всего связанных с генерацией реактивных форм кислорода и окислительной модификацией белков [7].

Трансмиссионная электронная микроскопия позволила выявить изменения площади биопленки и морфологии бактериальных клеток в присутствии орегонина. Обнаруженные округлые формы могут соответствовать атипичным вариантам бактерий, предположительно связанным с нарушением структуры клеточной стенки. Вместе с тем для подтверждения данного предположения необходимы дополнительные исследования, включающие оценку жизнеспособности выявленных форм *K. pneumoniae*, а также анализ ультратонких срезов для визуализации клеточной стенки или ее отсутствия.

Выводы. Орегонин в концентрации 2 мг/мл индуцирует выраженные морфологические изменения клеток *Klebsiella pneumoniae* 045 в составе биопленки, характеризующиеся преобладанием округлых форм и увеличением площади биопленки. Полученные данные указывают на способность орегонина модифицировать морфологическую организацию биопленки и потенциально способствовать формированию атипичных форм бактерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li, Y. Regulation of biofilm formation in Klebsiella pneumoniae / Y. Li, M. Ni // Front Microbiol. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1238482.

2. Antimicrobial activity of some Alnus species / Ç. Altinyay, M. Eryilmaz, A. N. Yazgan [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2015. – Vol. 19, № 23. – P. 4671-4674.

3. Polyphenols and their nanoformulations as potential antibiofilm agents against multidrug-resistant pathogens / M. Em. Elkhalifa, M. Ashraf, A. Ahmed [et al.] // Future Microbiology. – 2024. – Vol. 19, № 3. – P. 255-279.

4. Артюх, Т. В. Влияние орегонина на кинетику роста и чувствительность к антибиотикам грамотрицательных бактерий – продуцентов карбапенемаз / Т. В. Артюх, В. М. Шейбак, Д. В. Тапальский // Новости медико-биологических наук. – 2026. – Т. 26, № 1. – С. 86-95.

5. Biofilm-mediated infections by multidrug-resistant microbes: a comprehensive exploration and forward perspectives / M. M. Zafer, G. A. Mohamed, S. R. M. Ibrahim [et al.] // Archives of Microbiology. – 2024. – Vol. 206, № 3. – P. 101.

6. Torrens, G. Mechanisms conferring bacterial cell wall variability and adaptivity / G. Torrens, F. Cava // Biochemical Society Transactions. – 2024. – Vol. 52, № 5. – P. 1981-1993.

7. Ganapathy, G. Diarylheptanoids as nutraceutical: A review / G. Ganapathy, R. Preethi, J. A. Moses [et al.] // Biocatal Agric Biotechnol. – 2019. – Vol. 19. – Art. 101109. – doi: 10.1016/j.bcab.2019.101109.

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ *ALTERNARIA* НА ЭКСПЕРССИЮ ГЕНОВ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ В ПЕЧЕНИ КРЫС

Балакина А.С., Трусов Н.В., Аксенов И.В., Тутельян В.А.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Высокий уровень контаминации пищевых продуктов растительного происхождения метаболитами плесневых грибов рода *Alternaria* представляет глобальную проблему для продовольственной безопасности и общественного здравоохранения [1]. Присутствие микотоксинов в пищевой цепи даже при низких уровнях загрязнения вызывает серьезную озабоченность из-за их токсических эффектов.

Токсикологические данные по альтернариатоксинам на экспериментальных моделях *in vitro* в большей степени получены для альтернариола (АОН), его монометилового эфира (АМЕ) и тенуазоновой кислоты (ТеА). Последняя обладает наиболее выраженной острой токсичностью за счет ингибирования синтеза белка на рибосомах [2]. При хроническом поступлении особую опасность представляют АОН и АМЕ, генотоксическое действие которых реализуется путем ингибирования топоизомеразы ДНК и нарушения её целостности [3].

Российскими и зарубежными исследователями показано совместное присутствие разных классов микотоксинов *Alternaria* в пище [4, 5]. Однако, данные, полученные при комбинированном введении альтернариатоксинов на животных моделях крайне малочисленны. В связи с этим **целью** данного

исследования было оценить острое токсическое действие TeA и смеси альтернариатоксинов на экспрессию генов ферментов метаболизма ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и липогенеза в печени крыс.

Материалы и методы. Исследование одобрено локальным Комитетом по этике и выполнено в соответствии со стандартными принципами надлежащей лабораторной практики. Острый эксперимент проводили на 30 крысах-отъемышах самцах Вистар. В течение подготовительного этапа (5 недель) животные потребляли модифицированный AIN93G и очищенную воду *ad libitum*. За 24 часа до конца эксперимента крыс разделили на группы: контрольной группе однократно внутрижелудочно вводили растворитель (10% этиловый спирт) – 3 мл/кг массы тела (м.т); 1-й опытной группе - раствор TeA в дозе 30 мг/кг м.т.; 2-й опытной группе - раствор смеси альтернариатоксинов, содержащий TeA (30 мг/кг м.т.), альтернариол (0,276 мг/кг м.т.), метиловый эфир альтернариола (0,902 мг/кг м.т.) и тентоксин (0,018 мг/кг м.т.).

В печени крыс оценивали экспрессию генов методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Экспрессию генов оценивали по значению порогового цикла и нормализовали относительно референсных генов *Actb* и *Gapdh* методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Для установления статистически значимых различий ($p<0,05$) между группами животных применяли тест Kruskal-Wallis и, в качестве *post hoc* теста, критерия множественного сравнения Dann.

Результаты и обсуждение. Результаты эксперимента показали, что введение крысам экстракта, содержащего смесь альтернариатоксинов, оказывало выраженное индуцирующее действие на активность системы ферментов метаболизма ксенобиотиков, и приводило к десятикратному возрастанию, относительно контроля, экспрессии гена *Cyp1a1* и двухкратному – *Cyp1a2*, не оказывая статистически значимого влияния на экспрессию транскрипционного фактора *Ahr*. В то время введение одного микотоксина – TeA приводило только к индукции экспрессии гена *Cyp1a1,* которая в 4 раза превышала контрольный уровень. В печени крыс, получавших смесь альтернариатоксинов, была показана двукратная активация экспрессии гена транскрипционного фактора *Pxr*, регулирующего CYP3a, который участвует в метаболизме лекарственных препаратов.

Введение смеси альтернариатоксинов крысам приводило к снижению экспрессии генов транскрипционного фактора, регулирующего липидный обмен и гомеостаз холестерина, – *Srebf1* в печени крыс, и ферментов липогенеза *de novo*: ацил-КоА- карбоксилазы (на 50%), стеароил-КоА-десатуразы (на 64%) и синтазы жирных кислот (на 85%).

Анализ экспрессии генов ферментов антиоксидантной защиты показал, что в группе животных, получавших экстракт альтернариатоксинов обнаружено небольшое, хотя и статистически значимое, возрастание экспрессии гена ключевого фермента антиоксидантной защиты NAD(P)H-хинонокси-доредуктазы, не связанное с изменением экспрессии транскрипционного фактора Nrf2.

Изученные микотоксины часто обнаруживаются в загрязненных продуктах и их комбинированные эффекты могут быть синергетическими, что показали результаты данного исследования. Так в экспериментах на крысиных моделях показана способность смеси альтернариатоксинов подавлять β-окисление, путем ингибирования ацил-КоА-дегидрогеназы за счет снижения концентрации FAD в митохондриях [6]. На клетках рака молочной железы MCF-7 совместное введение AOH и TeA приводило к активации AhR и индукции генов CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1, что также сопровождалось усилением генерации АФК [7]. Кроме того, синергетическая активность альтернариатоксинов показана на клетках кишечника Caco-2 и печени HepG2, цитотоксическое действие которых реализуется за счет усиления окислительного стресса и подавления клеточной пролиферации [8].

Заключение. В результате проведенных исследований установлено, что однократное введение смеси альтернариатоксинов приводит к индукции генов ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, а также подавлению экспрессии генов липогенеза *de novo*. Метаболиты грибов рода *Alternaria* представляют риск для здоровья населения, в связи с чем необходимо проведение исследований *in vivo,* направленных на установление гигиенических регламентов содержания токсинов *Alternaria* в пищевых продуктах.

Научно-исследовательская работа проведена в рамках государственного задания (FGMF-2026-0010)

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтернариатоксины как фактор риска для здоровья населения / И. В. Аксенов, И. Б. Седова, З. А. Чалый, В. А. Тутельян // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 146-157. – doi: 10.21668/health.risk/2023.4.14.

2. Конев, А. Д. Альтернариатоксины как угроза здоровью: цитотоксические эффекты / А. Д. Конев, И. Б. Седова, В. А. Тутельян // Вопросы питания. – 2025. – Т. 94, № 6. – С. 47-57.

3. Alternariol monomethyl ether toxicity and genotoxicity in male Sprague-Dawley rats: 28-Day in vivo multi-endpoint assessment / X. Tang, Y. Chen, X. Zhu [et al.] // Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 2022. – Vol. 873. – P. 503435. – doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503435.

4. Альтернариатоксины в продуктах переработки томатов, реализуемых на российском рынке / И. Б. Седова, З. А. Чалый, У. В. Иванова, В. А. Тутельян // Вопросы питания. – 2024. – Т. 93, № 1 (551). – С. 103-111. – doi: 10.33029/0042-8833-2024-93-1-103-111.

5. Co-occurrence and combinatory effects of Alternaria mycotoxins and other xenobiotics of food origin: current scenario and future perspectives / F. Crudo, E. Varga, G. Aichinger [et al.] // Toxins. – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 640. – doi: 10.3390/toxins11110640.

6. Rats exposed to Alternaria toxins in vivo exhibit altered liver activity highlighted by disruptions in riboflavin and acylcarnitine metabolism / J. T. Peach,

H. Puntscher, H. Höger [et al.] // Archives of Toxicology. – 2024. – Vol. 98, № 10. – P. 3477–3489. – doi: 10.1007/s00204-024-03810-6.

7. Alternaria alternata Toxins Synergistically Activate the Aryl Hydrocarbon Receptor Pathway In Vitro / Ju. Hohenbichler, G. Aichinger, M. Rychlik [et al.] // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. 1018. – doi: 10.3390/biom10071018.

8. Cytotoxic Effects of Alternariol, Alternariol Monomethyl-Ether, and Tenuazonic Acid and Their Relevant Combined Mixtures on Human Enterocytes and Hepatocytes / D. Den Hollander, C. Holvoet, K. Demeyere [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 849243. – doi: 10.3389/fmicb.2022.849243.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ХОЛЕСТЕРИНА НА БИОМАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛПВП У КРЫС САМЦОВ ВИСТАР

Бирюлина Н.А., Сидорова Ю.С., Ворожко И.В.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Состав частиц ЛПВП очень сложен и включает амфипатические липиды (фосфолипиды и свободный холестерин) и поверхностные аполипопротеины, неполярные липиды (эфиры холестерина и триглицериды) в ядре, а также небольшое количество других биологически активных липидов и биологических молекул (например, микроРНК). Большая часть биологической активности ЛПВП обусловлена содержанием белков (>50 различных белков), а также связанными с ними биоактивными липидами, витаминами, гормонами и микроРНК [5].

При различных заболеваниях ЛПВП могут подвергаться структурным изменениям: длительная гипергликемия, дислипидемия и чрезмерный окислительный стресс приводят к окислительному и гликирующему повреждению липидов и белков, в результате чего ЛПВП переходят в дисфункциональное состояние. Недавние исследования показали, что дисфункциональные ЛПВП, особенно окисленные ЛПВП, могут вызывать множественные проатерогенные эффекты *in vivo*, которые противоречат антиатерогенной активности ЛПВП [3].

Таким образом, целью данного исследования было оценить влияние потребления экзогенного холестерина на функциональные свойства липопротеинов высокой плотности у самцов крыс линии Вистар, потребляющих высокожировую диету.

Эксперимент проводился в течение 113 дней на 60 растущих крысах самцах линии Вистар (возраст ~3 недели). Исследования на животных проводились в соответствии со стандартными принципами, описанными в «Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных» [4],

и были одобрены локальным этическим комитетом. Перед экспериментом был изучен поведенческий фенотип животных в лабиринте «Открытое поле». Животные контрольной группы на протяжении всего эксперимента получали стандартный полусинтетический рацион. Животные из группы ВЖР, получали высокожировой рацион с добавлением 2% холестерина: (ВЖР + 2% холестерина). Для изучения биомаркеров дисфункциональных изменений в ЛПВП частицы из сыворотки крови выделяли путем последовательного ультрацентрифугирования в солевых растворах KBr по методу [2].

В частицах определяли содержание белка, холестерина, триглицеридов, холинсодержащих фосфолипидов (ХСФ) и малонового диальдегида (МДА) биохимическими методами, а также параоксоназы-1 (PON1) и сфингозин-1-фосфата методом ИФА. Рассчитывали содержание аналитов относительно холестерина ЛПВП в крови. Качество экстракции фракции оценивали по корреляции между значением ЛПВП, определенным ферментативным колориметрическим методом с иммуноингибированием в сыворотке крови, и содержанием холестерина во фракции.

Потребление животными группы ВЖР 2% холестерина привело к снижению относительного содержания белка в частицах ЛПВП. Это характерно для дисфункционального фенотипа этих частиц и истощения адаптивного потенциала. Наряду с накоплением продуктов перекисного окисления липидов в крови, у животных, получавших высокожировую диету с добавлением 2% холестерина, было отмечено снижение содержания МДА в частицах ЛПВП. Вероятно, содержание продуктов перекисного окисления липидов в частицах ЛПВП в большей степени зависит от липидного состава частиц, участвующих в обратном транспорте холестерина, чем от интенсивности процессов перекисного окисления липидов в организме животного или функции печени как акцептора.

Относительное содержание ХСФ в частицах ЛПВП было снижено у животных, получавших холестерин, по сравнению с контрольной группой. Это характеризует изменения в липидоме частиц ЛПВП вследствие нарушения транпорта холестерина. В исследовании [6] также было обнаружено снижение содержания фосфолипидов в составе ЛПВП в крови пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Авторы предполагают, что одной из возможных причин этого эффекта может быть снижение биосинтеза фосфолипидов в печени, что согласуется с нашими данными, показывающими накопление холестерина и триглицеридов в печени животных на фоне увеличения содержания жира в печени.

Наши результаты показали значительное увеличение уровня параоксоназы-1 в частицах ЛПВП в группе ВЖУ+2% холестерина. PON1 отвечает за ингибирование перекисного окисления липидов путем гидролиза гидропероксидов фосфолипидов и эфиров холестерина в липопротеинах. PON1 защищает ЛПВП от окислительной модификации и, таким образом, ингибирует прогрессирование атеросклероза [1].

Полученные результаты показывают выраженное влияние диеты с высоким содержанием жиров на маркеры функционального состояния ЛПВП,

демонстрируя их переход в дисфункциональную форму. Таким образом, биомаркеры дисфункциональных изменений ЛПВП в моделях гиперлипидемии у грызунов могут быть полезным инструментом для оценки нарушений липидного обмена.

Финансирование. *Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема № FGMF-2025-0014).*

ЛИТЕРАТУРА

1. Composition of Plasmalogens in Serum Lipoproteins from Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis and Their Susceptibility to Oxidation / A. Ikuta, T. Sakurai, M. Nishimukai [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2019. – Vol. 493. – P. 1–7.

2. Green-Inspired Method to Prepare Non-Split High-Density Lipoprotein (HDL) Carrier with Anti-Dysfunctional Activities Superior to Reconstituted HDL / Y. Wang, X. Huang, D. Yang [et al.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2023. – Vol. 182. – P. 115–127.

3. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals / National Research Council, Institute for Laboratory Animal Research, National Academies Press. – 8th ed. – Washington, 2011. – 246 p.

4. Isolating and Quantifying Plasma HDL Proteins by Sequential Density Gradient Ultracentrifugation and Targeted Proteomics. In Quantitative Proteomics by Mass Spectrometry / C. Henderson, T. Vaisar, A. Hoofnagle, S. Sechi // Methods in Molecular Biology. – 2016. – Vol. 1410. – P. 105–120.

5. Lack of Association between Serum Paraoxonase 1 Activities and Increased Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels in Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes Mellitus / S. Kopprasch, J. Pietzsch, E. Kuhlisch, J. Graessler // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Vol. 88, № 3. – P. 1711–1716.

6. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL / T. Vaisar, S. Pennathur, P. S. Green [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2007. – Vol. 117, № 3. – P. 746-756. – doi: 10.1172/JCI26206.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ УРОВНЯ 5-ОКСИТРИПТОФАНА И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Блашко Т.Р.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь.

Актуальность. 5-окситриптофан (5-HTP) – первый метаболит гидроксилазного пути превращения триптофана, в котором синтезируются

серотонин и мелатонин, и его определение может быть информативным для оценки относительной значимости различных путей метаболизма триптофана при различных физиологических состояниях и патологии. Прямое детектирование 5-HTP по его природной флуоресценции (возможно при его разделении методом ион-парной ВЭЖХ) имеет недостатки, связанные с необходимостью только изократического элюирования, ограниченным кругом определяемых веществ [1]. Прямой анализ в других режимах требует использования масс-спектрометрии, при которой часто ограничена чувствительность из-за слабой ионизации и сильных матричных эффектов, снижающих точность. Применение дериватизации может позволить модифицировать структуру анализа для улучшения хроматографического разрешения 5-HTP, что позволит более надежно количественно определять на ультранизких уровнях концентрации, потенциально недостижимые при прямом вводе пробы.

Цель. Оптимизировать хроматографический метод определения 5-окситриптофана в структурах головного мозга млекопитающих.

Материалы и методы исследования. В работе использовался биологический материал, полученный в эксперименте с моделированием эффектов холодового стресса [2]. Исследование проведено на 40 белых крысах-самцах гетерогенной популяции массой в начале опыта 180-220 г. Крысы находились на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Контрольной группой служили интактные животные, в качестве опытной использовали группу животных, которых подвергали ежедневному принудительному плаванию в течении 5 дней (10 мин, температура воды 12 ± 1°С, эвтаназия через 1 ч после последнего сеанса плавания).

Метод определения 5-HTP основан на ион-парной ВЭЖХ хлорнокислых экстрактов тканей с детектированием по природной флуоресценции и представляет собой модификацию [1]. Применение детектирования по природной флуоресценции позволяет достичь приемлемой чувствительности при определении кислых метаболитов биогенных аминов [4].

Разделение проводили с помощью ион-парной ВЭЖХ. Колонку Zorbax Plus C18 (Agilent Technologies) 2,1x150 мм термостатировали при 27°С. Подвижная фаза: 0,1 М NaH_2PO_4, 0,033 М CH_3COOH, pH 3,45; 110 мг/л октансульфоната натрия, 50 мг/л ЭДТА, 4,4% (об.) ацетонитрила. Скорость потока 0,2 мл/мин. Детектирование по флуоресценции при длинах волн: возбуждения 280 нм, излучения – 340 нм. Объём ввода проб (хлорнокислых экстрактов) 5-20 мкл. Идентификацию определяемых соединений и количественную обработку хроматограмм проводили с использованием метода внутреннего стандарта (ванилиновой кислоты). Смесь стандартов включала: 3,4-диоксифенилаланин (DOPA), тирозин (Tyr), норадреналин (NE), 3-метокси-4-оксифенилэтиленгликоль (MHPG), адреналин (E), 5-HTP, норметанефрин (NM), 3,4-диоксифенилуксусную кислоту (DOPAC), дофамин (DA), сальсолинол (Sal), 5-оксииндолуксусную кислоту (5-HIAA), триптофан (Trp), гомованилиновую кислоту (HVA), 3-метокситирамин (3-MT) и серотонин (5-HT) в концентрациях 1 мкмоль/л.

Для контроля надежности данного метода и выяснения возможности определения 5-HTP в составе полного аминокислотного анализа, была произведена попытка его определения методом [5]. Так как в данном методе, В предварительном эксперименте было установлено, что хроматографическое разрешение пика 5-HTP является удовлетворительным, поэтому данный метод был использован в качестве метода сравнения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. (описательная статистика, сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок с проверкой достоверности медианным тестом Манна-Уитни). Связи между уровнями 5-HTP, определенными с помощью двух методов, оценивали с помощью корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение. При ион-парном разделении с детектированием по природной флуоресценции пик 5-HTP имел удовлетворительное хроматографическое разрешение как в смеси стандартов, так и в исследованных образцах. Форма пика и его симметрия, а также спектральные характеристики соответствовали стандарту. Так как пик 5-гидрокситриптофана выходит в полном аминокислотном анализе и удовлетворительно отделяется от соседних пиков, в частности от тирозина, была предпринята попытка установить, возможно ли использование данного метода вместо вышеуказанного. В анализе биогенных аминов (ион-парное разделение) пики 5-HTP и серотонина (5-HT) выходят в разных местах на хроматограмме, и, как следствие, не могут влиять один на другой. Но в пробах всех исследованных структур мозга, кроме ствола, уровни этих соединений коррелировали между собой, что доказывает связь уровня серотонина и скорости гидроксилазного пути превращений триптофана.

Сравнение данных, полученных с помощью двух использованных методов, показало, что между уровнями 5-HTP из аминокислотного анализа и из анализа биогенных аминов (ион-парного разделения) только в гипоталамусе выявлена статистически значимая корреляция, как в контрольной ($r=0,88$; здесь и далее приводятся коэффициенты корреляции с $p<0,05$), так и в опытной ($r=0,52$; $p<0,05$) группах, что означает, что уровень 5-HTP определенный методам ВЭЖХ в составе полного аминокислотного анализа с предколоночной дериватизацией отражает уровень 5-HTP, определенный прямым детектированием по природной флуоресценции. Последний следует считать истинным, учитывая меньшее количество этапов при пробоподготовке (отсутствие этапа дериватизации) и более высокое отношение сигнал/шум (типично более 50 в ион-парной системе и не более 10 – в аминокислотном анализе, в связи с тем, что в ион-парной системе используется 5 мкл экстракта для анализа, а при полном аминокислотном анализе – не более 0,2 мкл из-за ограничений по линейности отклика детектора для «больших» компонентов аминокислотного пула ткани (для мозга – уровни глутамата, таурина, ГАМК).

Следовательно, метод, использующий прямое детектирование может быть использован для оценки уровня 5-гидрокситриптофана и гидроксилазного

пути обмена триптофана. Подтверждением этому является то, что уровень 5-HTP из аминокислотного анализа и 5-HTP из метода с ион-парным разделением в гипоталамусе у крыс контрольной группы коррелируют ($r=0,88$ $p<0,05$).

В больших полушариях уровень 5-HTP из анализа биогенных аминов положительно коррелирует с уровнем серотонина ($r=0,58$). Аналогичная связь наблюдалась между уровнями 5-HT и 5-HTP в стриатуме контрольной ($r=0,67$) и опытной ($r=0,55$) групп. В среднем мозге эти корреляции отсутствовали, что, однако, не влияет на аналитическую пригодность метода.

Вывод. Метод полного аминокислотного анализа с предколоночной дериватизацией пригоден для оценки уровня 5-HTP только в гипоталамусе. Во всех исследованных структурах головного мозга для определения 5-HTP может быть использован оптимизированный нами метод, основанный на ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции, позволяющий также одновременное определение биогенных аминов и их метаболитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции для определения биогенных аминов и их предшественников в тимусе и селезенке крыс / Е. М. Дорошенко, Н. М. Скурат, И. О. Лях [и др.] // Аналитика РБ - 2010 : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по аналитической химии с междунар. участием, посвящается 100-летию со дня рождения Г. Л. Старобинца, Минск, 14–15 мая 2010 года. – Минск, 2010. – С. 137-140.

2. Влияние холодового стресса и острой алкогольной интоксикации аминокислоты с разветвлённой углеродной цепью в тимусе крыс / Н. А. Валько, А. А. Дробышевская, Т. Р. Блашко [и др.] //Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 29 января 2026 г. / отв. ред. И. Г. Жук. – Гродно : ГрГМУ, 2026. – С. 58-60

3. Величко, И. М. Влияние однократного комплексного введения этанола и морфина на содержание нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 590-596. – doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-5-590-596.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИАГРЕГАТНОГО ДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Будник Е.В., Наумов А. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают одно из ключевых мест в современной фармакотерапии, обеспечивая контроль боли, воспаления и лихорадки. Особое место среди них занимает ацетилсалициловая кислота (АСК), которая более века остается

востребованным лекарственным средством благодаря сочетанию аналь-гезирующего, антипиретического и противовоспалительного действия. [1, 2, 3]

Цель. Изучить современные представления о фармакодинамике ацетилсалициловой кислоты, её воздействии на метаболизм арахидоновой кислоты, продукцию тромбоксана A_2 (TxA_2) и простагландинов.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ зарубежной и отечественной литературы в базах PubMed за период 2015–2025 гг.

Результаты и их обсуждение. Основным механизмом действия ацетилсалициловой кислоты является:

1) подавление синтеза тромбоксана А2 (TxA_2) в тромбоцитах. Тромбоксан относится к семейству эйкозаноидов, является биоактивным веществом, синтезируемый в тромбоцитах из арахидоновой кислоты, участвует в свертывании крови**.** Основные функции: стимулирует агрегацию тромбоцитов (склеивание тромбоцитов, или "кровяных пластинок", между собой с образованием тромба) и вызывает вазоконстрикцию (сужение просвета кровеносных сосудов)**,** в результате которого уменьшается кровоток при повреждении сосуда.

2) ацетилирование изоферментов *циклооксигеназ* (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и подавление их активности, что приводит к уменьшению воспаления, так как *циклооксигеназы* синтезируют простагландины - гормоноподобные липидные соединения, которые действуют как биологически активные медиаторы, вызывающие воспалительные реакции. Простагландины являются производными арахидоновой кислоты и играют ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов: воспаление, иммунный ответ, сокращение гладкой мускулатуры, регуляция кровотока и защита слизистых оболочек.

Существуют две основные изоформы этого фермента, выполняющие разные функции:

1) *циклооксигеназа-1* (ЦОГ-1) – это конститутивный фермент, который постоянно присутствует в клетках и поддерживает нормальные физиологические процессы, например, защита слизистой желудка - ингибирует протонные помпы, блокаторует Н2-гистаминовые рецепторы. При его ингибировании наблюдается увеличение синтеза *лейкотриенов* (порождающих бронхоспазм) и снижение *простагландинов*, выполняющих защитную роль в слизистой оболочке желудка, поэтому уменьшение синтеза PG порождает ульцерогенез.

2) *циклооксигеназа-2* (ЦОГ-2) – индуцибельный фермент, экспрессируется макрофагами, синовиоцитами, фибробластами, гладкой сосудистой мускулатурой, хондроцитами и эндотелиальными клетками после их активации цитокинами или факторами роста. Отвечает за синтез провоспалительных простагландинов, регулирующих развитие гиперемии (покраснения), боли, отека и иммунного ответа. Ингибирование ЦОГ-2 один из основных механизмов противовоспалительной активности НПВП. При селективном ингибировании *циклооксигеназы-2* минимизируются многие побочные симптомы, наблюдаемые при ингибировании *циклооксигеназы 1*.

В качестве антиагрегантного препарата ацетилсалициловая кислота

нашла применение в профилактике тромбообразования при сердечно-сосудистой патологии, что связано с его избирательным действием на ЦОГ-1 тромбоцитов **(α-гранулы, δ-гранулы, γ-гранулы, λ-гранулы).** Содержимое α-гранул тромбоцитов высвобождается в кровоток при их активации, что представлено множеством биологически активных молекул, включая факторы свертывания крови, противовоспалительные факторы и факторы роста, адгезивные рецепторы (тромбоспондин и фибронектин), которые помогают тромбоцитам прикрепляться к коллагену поврежденной стенки сосуда и к другим клеткам, а также способствуют активации образования фибринового сгустка [2, 3].

В нормальных условиях основная функция оксида азота (NO) заключается в подавлении агрегации тромбоцитов и расслаблении стенок сосудов, что препятствует образованию тромбов. Снижение уровня NO приводит к накоплению кальция в цитоплазме тромбоцитов. Это запускает синтез тромбоксана $ТхА_2$ из арахидоновой кислоты мембран тромбоцитов и приводит к активации тромбоцитов, запускается процесс их агрегации (слипания) и образования тромба. Тромбоксан А2 ($ТхА_2$) синтезируется вместе с другими простаноидами (группа биологически активных веществ, производных жирных кислот, которые действуют как регуляторы различных физиологических процессов в организме). Они играют ключевую роль в стимуляции агрегации тромбоцитов, сужения сосудов и связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (атеросклероз и инфаркт миокарда).

Эффекты $ТхА_2$ реализуются аутокринным (процесс, при котором активированные тромбоциты выделяют вещества, которые воздействуют на сами же тромбоциты, усиливая их активацию) и паракринным (сигнальные молекулы воздействуют на соседние клетки, но не попадающие в кровоток и не оказывающие системного влияния на весь организм. Например, эндотелиальные клетки и лейкоциты, находящиеся в тканях, могут взаимодействовать друг с другом таким образом, регулируя местные процессы, такие как воспаление или иммунный ответ.

Окислительный стресс – это дисбаланс между производством активных форм кислорода (АФК) **и антиоксидантной системой** защиты организма, когда количество окислителей превышает способность их нейтрализовать. Процесс играет важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях, включая гипертонию, так как обычно приводит к снижению биодоступности NO и NO-зависимой релаксации. Окислительный стресс стимулирует путь $ТхА_2$ за счет повышения активности *тромбоксан-синтазы* (TXAS) и снижения деградации незрелой формы рецепторов тромбоксана $А_2$ ($ТхА_2$).

Ангиотензин II, основной компонент системы ренин-ангиотензин-альдостерон, которая:

1) Изменяет структуре миокарда и сосудов.

2) Активирует синтез и увеличивает количество рецепторов $ТхА_2$.

3) повышает артериальное давление путём сужения сосудов (вазоконстрикции) и стимуляции выработки альдостерона, удерживающего натрий и воду в организме [2, 3].

Выводы. Ацетилсалициловая кислота остается незаменимым средством в кардиологии благодаря своей способности ингибировать ЦОГ-1 в тромбоцитах. Механизм действия препарата затрагивет фундаментальные процессы регуляции сосудистого тонуса, гемостаза и воспаления. Взаимодействие ацетилсалициловой кислоты с путями окислительного стресса и системы ренин-ангиотензин-альдостерон играет важную роль в коррекции эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее изучение молекулярных мишеней аспирина позволит персонифицировать антиагрегантную терапию и повысить эффективность профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dzeshka, M. S. Effects of Aspirin on Endothelial Function and Hypertension / M. S. Dzeshka, A. Shantsila, G. Y. H. Lip // Current Hypertension Reports. – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. 83. – doi: 10.1007/s11906-016-0688-8.

2. Aspirin modulates production of pro-inflammatory and pro-resolving mediators in endothelial cells / K. M. Rood, N. Patel, I. M. Devengencie [et al.] // PLoS ONE. – 2023. – Vol. 18, № 4. – P. e0283163. – doi: 10.1371/journal.pone.0283163.

3. Tantry, U. Individualized antithrombotic therapy in acute coronary syndrome: The role of thrombin pathway inhibition and aspirin / U. Tantry, Y. H. Jeong, P. A. Gurbel // Kardiologia Polska. – 2026. – Vol. 84, № 1. – P. 19-27. – doi: 10.33963/v.phj.110607.

ПРЕРЫВИСТАЯ МОРФИНОВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И АМИНОКИСЛОТНЫЙ ПУЛ ПЕЧЕНИ

Виницкая А.Г., Лелевич В.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Морфин, как опийный наркотик, активно применяется для моделирования опийной интоксикации у подопытных животных [1, 5-7]. В печени и головном мозге морфин метаболизируется до морфина-3-глюкоронида и морфина-6-глюкоронида, которые также обладают биологической активностью [9]. В процессе формирования наркомании как болезни токсические эффекты морфина начинают играть все более значительную роль. В печени усиление токсических свойств морфина происходит в результате его окисления в микросомах и цитозоле [3, 4]. Помимо этого, хроническое употребление опиатов приводит в печени к развитию окислительного стресса за счет накопления продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой и снижения уровня восстановленного глутатиона [2].

Термином «прерывистая интоксикация» обозначают режим употребления психоактивного вещества с периодами отсутствия его приема [2, 7]. В литературе описаны несколько экспериментальных режимов прерывистого введения морфина, отличающихся дозами введения наркотика животным и длительностью периодов между приемами [1, 5-7].

Целью данного исследования явилась оценка уровней свободных аминокислот в печени крыс, подвергнутых прерывистой морфиновой интоксикации разной длительности.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Животные были разделены на четыре группы по восемь особей в каждой из них.

Мы разработали модель прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ), основанную на циклическом, внутрибрюшном (в/бр), два раза в сутки, введении крысам 1% раствора морфина гидрохлорида в увеличивающихся дозах от 30 до 40 мг/кг по схеме «4 суток морфин + 3 суток отмена» [5, 6]. Выбор доз морфина был обусловлен необходимостью формирования толерантности животных к опиоиду и повышения их выживаемости при применении более высокой суточной дозы – 40мг/кг [5].

Контрольная группа крыс (1-я) была сформирована из животных, которым в/бр, 2 раза в сутки, вводили эквиобъемные количества физиологического раствора, используя прерывистые схемы введения физиологического раствора, как в группах ПМИ [5, 6]. Во 2-й группе крыс (ПМИ-7 суток) крысам в/бр вводили 1% раствор морфина гидрохлорида в суточной дозе 30 мг/кг массы тела, два раза в сутки по схеме «4-х суток морфин + 3 суток отмена». Забой животных проводился на 4-е сутки после последней инъекции наркотика. В 3-й группе (ПМИ-14 суток) описанный выше недельный цикл был повторен 2 раза с увеличением суточной дозы морфина во 2-м цикле до 40 мг/кг. Забой проводился на 4-е сутки после последней инъекции. В 4-й группа (ПМИ-21 суток) было проведено 3 цикла ПИМ. Причем суточная доза морфина в 1-м цикле составила – 30 мг/кг, во 2-м и 3-м циклах - 40 мг/кг массы тела. Забой проводился на 4-е сутки после последней инъекции морфина.

После декапитации крыс была выделена печень и были заморожены в жидком азоте. Определение уровней свободных аминокислот (АК) проводили в хлорнокислых экстрактах печени методом обращено-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией [6]. Концентрации исследуемых соединений выражали в нмоль/грамм ткани. Достоверность различий между группами оценивали параметрическим методом с применением дисперсионного анализа (ANOVA) и измерения t критерия Стьюдента с использованием поправки Бонферрони.

Результаты и их обсуждение. Введение морфина в течение 4-х суток (2-й группа) оказало влияние только на уровни четырех заменимых аминокислот. Здесь достоверно снизились уровни серина, глицина, аланина, и вырос уровень таурина относительно контроля

В 3-й группе животных (ПМИ-14 суток) увеличение длительности ПМИ до 2-х циклов вызвало более выраженное воздействие на изученные показатели

аминокислотного пула печени. Это выражалось в статистически значимом снижении концентраций триптофана и фенилаланина относительно контроля, на фоне снижения общего пула ароматических аминокислот (ААК). Сравнение пулов аминокислот печени крыс 3-й и 2-й групп показало уменьшение уровней незаменимых аминокислот – триптофана, фенилаланина, лейцина и лизина, а также аргинина и таурина, по отношению к значениям группе с меньшей морфиновой нагрузкой. Одновременно в 3-й группе зарегистрировано снижение общих пулов разветвленных, ароматических и кетогенных аминокислот.

После 3-х циклов ПМИ (4-я группа) в печени крыс наблюдали статистически значимое увеличение концентраций аспартата, глутамина, лизина и снижение – аргинина и аланина относительно контроля. Сравнение уровней аминокислот в печени крыс 4-й группы с группой с наименьшей морфиновой нагрузкой (2-я группа) показало увеличение концентраций глицина и таурина, на фоне снижения фенилаланина. Одновременно здесь снизился пул ААК, и повысились уровни заменимых, гликогенных аминокислот на фоне роста соотношений «заменимые/незаменимые», «гликогенные/кетогенные аминокислоты».

Исследования последних лет выявили, что процессы протеолиза и биосинтеза белка в тканях, метаболизм отдельных аминокислот и активность белков-транспортеров, обеспечивающих транспорт аминокислот через клеточные мембраны, отвечают за гомеостаз свободных аминокислот [5, 6].

Наиболее значимым эффектом ПМИ в печени представляется снижение в 4-й группе так называемого индекса Фишера, или соотношения суммарных концентраций лейцина, валина и изолейцина к ароматическим аминокислотам. По данным литературы, молярное соотношение пулов этих аминокислот является показателем функционального состояния печени, и его определение используется для оценки функционального резерва печени и присутствии в ней патологических процессов [8]. Таким образом, снижение в печени индекса Фишера является еще одним свидетельством метаболического дисбаланса, возникшего на фоне прерывистого введения наркотика.

Выводы. 1. Введение морфина в прерывистом режиме вызывает в печени ряд изменений уровней свободных аминокислот с усилением дисбаланса по мере увеличения числа циклов ПМИ. 2. Наиболее выраженные изменения показателей регистрируется после применения 3-х циклов ПМИ: понижение индекса Фишера, свидетельствующее о степени поражения органа при максимальной нагрузке морфином.

ЛИТЕРАТУРА

1 Виницкая, А. Г. Экспериментальные модели морфиновой интоксикации / А. Г. Виницкая, В. В. Лелевич // Биохимия и молекулярная биология. – 2023. – Т. 2, № 1 (2). – С. 116-120.

2 Влияние синдрома отмены морфина на показатели свободнорадикального гомеостаза и систему оксида азота в печени и тимусе

крыс / Л. Ф. Панченко, Д. И. Перегуд, А. А. Яковлев [и др.] // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 460-470.

3 Востриков, В. В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости / В. В. Востриков, В. П. Павленко, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 18-55.

4 Косторная, И. В. Клинико-морфологические особенности хронической гепатопатии при сочетании вирусной инфекции и хронической наркотической интоксикации / И. В. Косторная, О. М. Ермакова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 24-28.

5 Влияние прерывистой морфиновой интоксикации на состояние пула нейроактивных аминокислот и биогенных аминов в отделах головного мозга / В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, С. В. Лелевич [и др.] // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 3. – С. 252-258.

6 Коррекция пула свободных аминокислот в тканях крыс при прерывистой морфиновой интоксикации / В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, С. В. Лелевич [и др.] // Вопросы наркологии. – 2017. – № 10. – С. 64-75.

7 Chronic and intermittent morphine treatment differently regulates opioid and dopamine systems: a role in locomotor sensitization / T. Le Marec, C. Marie-Claire, F. Noble, N. Marie [et al.] // Psychopharmacology. – 2011. – Vol. 216, № 2. – P. 297-303. – doi: 10.1007/s00213-011-2223-6.

8 Ishikawa, T. Branched-chain amino acids to tyrosine ratio value as a potential prognostic factor for hepatocellular carcinoma / T. Ishikawa // World J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 17. – P. 2005-2008. – doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2005.

9 Morphine-3-Glucuronide, Physiology and Behavior / F. Gabel, V. Hovhannisyan, A. K. Berkati, Ya. Goumon // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2022. – Vol. 15. – Art. 882443. – doi: 10.3389/fnmol.2022.882443.

СОСТОЯНИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА И ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Дробышевская А.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Стрессоустойчивость – важнейший критерий жизнеспособности организма и его приспособленности к изменению условий обитания, экстремальным ситуациям, а также при других стрессорных воздействиях. Проблема избыточного употребления алкоголя не теряет своей

актуальности и на сегодняшний день. Известно, что воздействие алкоголя приводит к дисфункции почти всех нейрохимических систем мозга [1-3].

Цель. Выявление особенностей функционирования серотонинергической нейромедиаторной системы коры головного мозга крыс при комбинированном воздействии алкоголя и стресса.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, находившихся на стандартном рационе вивария. Были выделены четыре экспериментальные группы. Особи *контрольной группы* получали однократно 0,9% раствора хлористого натрия внутрибрюшинно (в/бр) в объеме, эквивалентном дозе этанола для опытных групп, за один час до декапитации. Моделирование *острой алкогольной интоксикации* (ОАИ) осуществлялось внутрибрюшинным введением 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела животного за один час до декапитации. Группа *холодового стресса,* где животных подвергали ежедневному принудительному плаванию в течение 5 дней. Продолжительность каждого сеанса составляла 10 минут в воде с температурой 12 (±1) °С. Декапитацию проводили через час после последнего сеанса плавания на 5-е сутки. Моделирование *комплекса ОАИ с холодовым стрессом*, крыс данной группы ежедневно в течении 5 дней подвергали принудительному плаванию в тех же условиях (10 минут, при температуре 12 °С). Непосредственно после завершения сеанса плавания на 5-е сутки животным однократно в/бр вводили 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг. Декапитацию проводили через час после инъекции этанола [1].

Результаты и обсуждение. Изменения при ОАИ в различных отделах головного мозга хорошо изучены в литературе [2, 4]. В нашем случае в коре больших полушарий при ОАИ (вторая группа) значимых изменений уровня параметров серотонинергической системы также не наблюдали (Таблица 1).

Таблица 1 – Параметры серотонинергической системы в коре головного мозга крыс (мкмоль/г) при комплексном действии холодового стресса и острой алкогольной интоксикации

Показатель	Контроль n=10	ОАИ n=10	Холодовой стресс n=10	Холодовой стресс+ОАИ n=9
Триптофан	88,73 (82,54;117,19)	104,29 (95,44;107,52)	77,75 (63,4;80,2)*°	87,7 (87,28;94,59)
5-гидрокси-триптофан	0,14 (0,1;0,2)	0,14 (0,11;0,19)	0,16 (0,12;0,21)	0,1 (0,06;0,11)•
Сертонин	7,93 (5,46;13,28)	10,81 (9,99;12,35)	4,24 (3,82;9,65)°	5,72 (5,19;6,91)°
5-ОИУК	9,78 (7,57;11,73)	11,01 (9,3;12,83)	5,61 (4,04;10,01)°	8,59 (6,19;10,69)

Примечания – * - достоверно значимые различия с 1 группой, ° - различия со 2 группой, • - различия с 3 группой, данные представлены в виде медианы (Me; 25, 75%), $p<0,05$.

Поученные ранее данные [2] позволяют предположить, что под влиянием стресса снижается активность декарбоксилазы ароматических аминокислот (AAAD). С этим может быть связано снижение уровней серотонина (на 40%) и 5-ОИУК (на 43%) в сравнении с контрольной группой в нашем эксперименте (Таблица 1).

Острая алкогольная интоксикация на фоне холодового стресса привела к статистически значимому снижению концентрации серотонина по отношению ко второй группе, при этом в сравнении с группой холодового стресса уменьшается концентрация 5-гидрокситриптофана, а содержание триптофана и 5-ОИУК не изменялось.

При комплексном влиянии двух факторов наблюдается относительная нормализация показателей серотонинергической системы по сравнению с действием холодового стресса, что, согласно более ранним исследованиям [2-3], может говорить о наличии устойчивости к эффектам холодового стресса у крыс после введения алкоголя. Это объясняется воздействием этанола на систему подкрепления.

Выводы: Введение этанола на фоне стресса способствует относительной нормализации параметров серотонинергической системы в коре больших полушарий, что указывает на некоторое протективное действие этанола по отношению к стрессирующему воздействию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние холодового стресса и острой алкогольной интоксикации на аминокислоты с разветвлённой углеродной цепью в тимусе крыс / Н. А. Валько, А. А. Дробышевская, Т. Р. Блашко [и др.] // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 29 янв. 2026 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2026. – С. 58-60

2. Chronic social defeat stress: Impacts on ethanol-induced stimulation, corticosterone response, and brain monoamine levels / C. A. Favoretto, Y. C. Nunes, G. C. Macedo [et al.] // Journal of Psychopharmacology. – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 412-419. – doi:10.1177/0269881119900983.

3. Wilson, G. T. Alcohol and anxiety / G. T. Wilson // Behaviour Research and Therapy. – 1988. – Vol. 26, № 5. – P. 369-381.

4. Montioli, R. Aromatic Amino Acid Decarboxylase Deficiency: The Added Value of Biochemistry / R. Montioli, C. Borri Voltattorni // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. 3146. – doi:10.3390/ijms22063146.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ДОФАМИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ АЛКОГОЛЯ

Кислый А.Г., Виницкая А.Г.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Дофаминергическая (ДА) система ЦНС оказывает существенное воздействие на психофизиологическое состояние человека и животных. ДА-ергические нейроны головного мозга соединяют многие области головного мозга, включая проекции из компактной части черной субстанции, вентральной области покрышки к коре больших полушарий [1]. Известно, что дофамин опосредует подкрепляющие эффекты психоактивных веществ, включая алкоголь, и играет ведущую роль в формировании эмоционально положительных состояний на ранних стадиях алкогольной болезни [1, 2]. При длительном приеме алкоголя возникают необратимые изменения в метаболизме многих нейромедиаторов, лежащие в основе феномена мотивации, роста толерантности к повторному приему, компульсивному поведению [2]. Согласно известной «дофаминовой гипотезе», центральным звеном формирования синдрома зависимости от алкоголя являются изменения ДА-нейромедиации в структурах «системы награды», объединяющей мезолимбические структуры и префронтальную зону коры больших полушарий [2, 3].

Целью данного исследования явилась оценка показателей метаболизма дофамина в коре больших полушарий головного мозга крыс, подвергнутых хронической алкогольной интоксикации (ХАИ).

Материалы и методы исследования. Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах самцах массой 180-200 г. Животные были разделены на 3 группы по 7-8 особей в каждой. Животным I контрольной группы внутрижелудочно (в/ж) вводили физиологический раствор, дважды в сутки, на протяжении всего времени эксперимента. Во II группе ХАИ вызывали в/ж введением 25% раствора этанола по 3,5 г/кг массы тела, 2 раза в сутки, в течение 14 суток. В III группе продолжительность введения раствора этанола составила 29 суток [4].

Крыс декапитировали через 1 час после последнего введения физиологического раствора и алкоголя, головной мозг делили на отделы и для исследования выделяли кору больших полушарий. Определение содержания тирозина, дофамина и его метаболитов – диоксифенилаланина (ДОФА), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), проводили посредством ион-парной ВЭЖХ с детекцией по флуоресценции [5]. Концентрации исследуемых соединений выражали в нмоль/ грамм ткани. Достоверность различий между группами оценивали параметрическим методом с применением дисперсионного анализа (ANOVA) и измерения t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Дофамин синтезируется внутри нейрона из аминокислоты тирозин в результате действия тирозингидроксилазы, с образованием L-3,4-диоксифенилаланина (ДОФА). Синтез дофамина из ДОФА катализируется ферментом ДОФА-декарбоксилазой [1]. Хроническая алкогольная интоксикация сроком 14 суток привела к достоверному снижению содержания обоих предшественников дофамина в исследуемом отделе ЦНС, причем уровень ДОФА понизился практически в 4 раза, по сравнению с контрольной группой. При этом, содержание самого дофамина достоверно не изменилось на фоне заметной тенденции роста содержания продукта распада дофамина – ДОФУК (таблица 1).

Увеличение продолжительности ХАИ до 29 суток сопровождалось падением уровня дофамина в коре больших полушарий на 49,2% за счет нарушения его синтеза из ДОФА, о чем свидетельствует повышение содержания этого предшественника на 68% по сравнению с контролем. Уровень ДОФУК у крыс III группы достоверно не изменился (таблица 1).

Таблица 1 - Содержание дофамина и его метаболитов в коре больших полушарий головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) (в нмоль/г ткани; медиана, 1-я и 3-я квартили)

Группы Показатели	I. Контроль	II. ХАИ-14 сут.	III. ХАИ-29 сут.
Тирозин	88,1 (62,2; 119,6)	66,9* (64,4; 71,9)	116,8 (100,6; 129,5)
Дофамин	0,779 (0,555; 1,058)	0,819 (0,773; 0,895)	0,391 * # (0,306; 0,455)
ДОФА	0,607 (0,257; 1,128)	0,146* (0,143; 0,193)	1,02 * # (1,01; 1,08)
ДОФУК	1,87 (1,37; 4,34)	3,85 (3,05; 4,29)	1,86 # (1,49; 2,35)

Примечание – * достоверные различия по сравнению с контролем;
достоверные различия между II и III группами.

По литературным данным, в/ж введение крысам этанола в средних и высоких дозах формирует признаки зависимости от алкоголя в течение 5-14 суток [6], что позволяет экстраполировать данные, полученные на животных, на человеческую популяцию. При длительном введении алкоголя в организм происходят перестройки в работе, как ДА-ергической, так и глутаматергической и ГАМК-ергической систем в структурах «системы награды». Этом адаптивный ответ сопровождается угнетением метаболизма дофамина и снижением его выброса в синаптическую щель [1, 7], что объясняет эффекты алкоголя в группе ХАИ максимальной длительности. Другие авторы, наблюдали снижение концентраций дофамина в коре больших полушарий в модели ХАИ длительностью 7 суток [8].

Выводы. Продолжительное введение раствора этанола в организм крыс сопровождается изменениями уровней дофамина и его метаболитов в коре

больших полушарий, наиболее выраженное в группе с максимальной длительностью ХАИ.

1. ХАИ на протяжении 14 суток приводит к снижению уровней предшественников дофамина (тирозина и ДОФА) в коре больших полушарий при сохранении неизменного уровня нейромедиатора.

2. ХАИ на протяжении 29 суток сопровождается выраженным снижением синтеза дофамина в исследуемом отделе мозга, о чем свидетельствует накопление ДОФА на фоне уменьшения уровня дофамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дофаминергическая система мозга / О. И. Колотилова, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов, И. В. Черетаев // Вестник Брянского государственного университета. – 2014. – № 4. – С. 97-106.

2. Лелевич, В. В. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты) / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая. – Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2019. – 244 с.

3. Нейромедиаторные и гормональные механизмы прилежащего ядра в реализации подкрепляющих эффектов наркогенов у крыс / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Р. О. Роик [и др.] // Наркология. – 2012. – Т. 11, № 8 (128). – С. 49-57.

4. Коррекция пула свободных аминокислот в различных отделах головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации / В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, С. В. Лелевич [и др.]. – Молекулярная медицина и биохимическая фармакология : материалы Респ. науч. конф., Гродно, 28–29 июня 2007 г. / под ред. П. С. Пронько, И. В. Зверинского. – Гродно, 2007. – С. 97-103.

5. Разводовский, Ю. Е. Влияние L-триптофана на фонд центральных нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Нейрохимия. – 2004. – Т. 21, № 1. – С. 44-51.

6. Majchrowicz, E Similarities in some neurological, physiological and neurochemical aspects of the ethanol withdrawal syndrome in humans and experimental animals / E. Majchrowicz, W. A. Hunt // Animal Models in Alcohol Research. – New Yorker : Acad. Press, 1980. – P. 419-424.

7. Dopaminergic-GABAergic interplay and alcohol binge drinking / G. M. Leggio, R. Di Marco, W. Gulisano, M. D'Ascenzo [et al.] // Pharmacological Research. – 2019. – Vol. 141. – P. 384-391. – https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.022.

8. Лелевич, С. В. Нейрохимические аспекты алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, И. М. Величко, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 375-380.

РОЛЬ СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

Короткая М.Ю., Вегеро Ю.И.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность. Серотониновая система головного мозга выступает ключевым звеном нейрональных сетей, отвечающих за регуляцию эмоционального состояния и настроения. Особая роль в деятельности центральной нервной системы (ЦНС) принадлежит рецепторам серотонина. В частности рецепторам типа 2А (5HTR2A), участвующих в поддержании уровня серотонина (5-НТ), находящихся в высоких концентрациях в областях, отвечающих за эмоциональные и когнитивные функции, – гипокампе и префронтальной коре. В развитии депрессии задействованы как изменение концентрации самого серотонина, так и активность других звеньев серотониновой системы. Кроме того, установлена связь гена рецептора 5-HTR2C с такими состояниями, как сильное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, суицидное поведение и алкоголизм [1].

Серотонин является ключевым нейромедиатором, обеспечивающим эмоциональную стабильность. От него зависит регуляция агрессивного поведения и интенсивность тревожных реакций при адаптации к изменяющимся условиям внешней среды.

Под влиянием страха, неуверенности, волнения или стресса происходит сбой в серотониновой передаче: концентрация серотонина (5-НТ) в ЦНС резко возрастает, что, в свою очередь, приводит к снижению работоспособности и быстрому утомлению [2].

Повышение серотониновой активности в коре головного мозга сопровождается ощущением подъема настроения, тогда как дефицит серотонина, напротив, приводит к снижению настроения и развитию депрессии. При этом наблюдаются разнонаправленные изменения уровня серотонина. Снижение концентрации 5НТ в ликворе нередко коррелирует с такими психическими особенностями, как суицидальные тенденции и импульсивность, повышенная агрессивность и тревожность. Повышение концентрации серотонина в спинномозговой жидкости по сравнению с нормативными показателями в ряде случаев фиксируется при обсессивно-компульсивных расстройствах [3]. Этот факт может быть связан с генетическими особенностями, в частности – с наличием у некоторых людей короткого аллеля (S) в гене транспортера серотонина. В случае носителей короткого аллеля транскрипция этого гена снижена, что приводит к уменьшению количества транспортера серотонина на пресинаптической мембране по сравнению с носителями длинного аллеля (L).

Носители S-аллеля (SS) демонстрируют более высокие показатели тревожности, депрессивности, враждебности и агрессии, по сравнению

с гомозиготами (LL). Носители L-аллелей (LL) отличаются сниженным контролем агрессии и склонностью к ее открытому проявлению [1].

Цель. Исследование посвящено выявлению взаимосвязи между дисфункцией серотониновой системы и развитием депрессивно-тревожных расстройств.

Материалы и методы исследования. Для диагностики применялись психофизиологические методики: шкала депрессии Бека, тест на тревожность и депрессию (ТиД), а также молекулярно-генетическое исследование.

Результаты и их обсуждение. Первая методика, использованная в исследовании, – *шкала депрессии Бека*. Её преимущество заключается в том, что она была разработана на основе клинических наблюдений за действительными ощущениями пациентов с депрессией, что делает данную методику эффективной для самодиагностики. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты диагностики уровня депрессии по шкале Бека

Уровень депрессии	Процентное соотношение студентов (%)	Характеристика состояния	Рекомендации
Отсутствие депрессии	63	Психоэмоциональное состояние в норме	Не требуется
Легкая депрессия	23	Расстройство возникает после стресса, конфликта, перегрузки, может сопровождаться ощущением дискомфорта	Возможно самостоятельное преодоление депрессии; при необходимости – медикаментозная коррекция под контролем врача.
Умеренная депрессия	14	Существенно затрудняет нормальную жизнедеятельность и опасно высоким риском перехода в следующую, более тяжелую фазу	Необходимо обратиться за помощью к психотерапевту [4]
Тяжелая депрессия	0	Не выявлена	–

Вторая методика, использованная в исследовании, – *опросник Спилберга*, в котором одна половина вопросов направлена на диагностику тревожности, а другая половина – на выявление депрессивных состояний (таблица 2).

На первом этапе *молекулярно-генетического исследования* проводилось выделение ДНК. Материалом для исследования послужил буккальный эпителий. Идентификация генотипов осуществлялась на основании длины

амплифицированных фрагментов: LL – 311 пар нуклеотидов, LS – 267 и 311 пар нуклеотидов, SS – 267 пар нуклеотидов.

Частота встречаемости гомозиготного генотипа SS составила 33%, гомозиготного LL – 25%. Доля гетерозиготного генотипа LS оказалась наибольшей и составила 42% от общего числа обследованных студентов.

Таблица 2 – Результаты диагностики по опроснику Спилберга в осенний и весенний период (%)

Показатель	Осенний период	Весенний период
Наличие тревожности	29	26
Наличие депрессивного состояния	32	16
Отсутствие тревоги и депрессии	39	58

Выводы. Сопоставив результаты молекулярно-генетического анализа с данными физиолого-психологических тестирований, выявлены следующие закономерности. Носители генотипа LS характеризуются устойчивой психической адаптацией к внешним и внутренним воздействиям, а депрессивные состояния у них выявляются реже по сравнению с другими группами. Носители генотипа SS по данным тестирования демонстрировали наличие депрессивного состояния. Данная группа характеризуются более высоким уровнем тревожности и депрессивности, что согласуется с литературными данными о повышенной уязвимости носителей S-аллеля к стресс-ассоциированным расстройствам. У носителей генотипа LL в большинстве случаев отмечалось отсутствие депрессии по результатам тестирования. Вместе с тем для данной группы характерны более повышенная раздражительность и склонность к открытому проявлению агрессии, а также высокий риск развития депрессии под влиянием стрессовых факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Годун, А. А. Сравнительный анализ психологических тестов, позволяющих определить состояние серотониновой системы / А. А. Годун, Т. П. Гуринович, Ю. И. Вегеро // Молодые исследователи за устойчивое развитие : сб. ст. IV Междунар. науч.-практ. конф., Петрозаводск, 11 апр. 2023 г. – Петрозаводск : Новая Наука, 2023. – С. 66-72.

2. Serotonin: biological properties and its receptors / M. Zh. Akhmetova, G. M. Tykezhanova, F. A. Mindubaeva, R. R. Nigmatullina // Bulletin of the Karaganda university. Biology. Medicine. Geography Series. – 2019. – Vol. 94, № 2. – P. 71-79.

3. Современные направления диагностики в клинической (медицинской) психологии : коллективная монография / под ред. Н.В. Зверевой, И.Ф. Рощиной. – Москва : ООО "Сам Полиграфист", 2021. – 434 с.

4. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с различной степенью выраженности преморбидных личностных аномалий у больных шизофренией / В. Е. Голимбет, В. Г. Каледа, Г. И. Коровайцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 3. – С. 55-59. – doi: 10.17116/jnevro201911903155.

РАЗРАБОТКА ИНГИБИТОРОВ КАРБАПЕНЕМАЗЫ OXA-23

Мацко М.И., Байроченко Д.С., Ринейская О.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. В настоящее время антибиотикорезистентность становится значимой проблемой современной медицины, существенно усложняя процесс подбора антибактериальной терапии. Наиболее патогенные микроорганизмы приобретают устойчивость в том числе и к антибиотикам резервного ряда, что существенно сужает диапазон лекарственных средств, эффективных в борьбе с инфекционными заболеваниями. Таким образом, поиск новых антибактериальных средств представляет актуальную проблему.

Преодоление антибиотикорезистентности грамотрицательных микроорганизмов является одним из приоритетных направлений в разработке противомикробных средств в связи с выработкой сложных механизмов резистентности, включающих синтез ферментов, расщепляющих β-лактамные фрагменты антибиотиков [3]. В 2024 году Всемирной организацией здравоохранения был обновлён список лекарственно-устойчивых бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека, согласно которому критически важной является разработка средств для борьбы с Acinetobacter baumanii [5]. Основной причиной тому является способность данного микроорганизма вызывать тяжелые нозокомиальные инфекции, сочетающаяся с наличием высокой устойчивости к карбапенемам (β-лактамным антибиотикам резервного ряда).

Высокий уровень устойчивости A. baumanii к антибиотикам объясняется наличием у данной бактерии оксациллиназ (OXA-ферментов), относящихся к β-лактамазам класса D, способных гидролизовать карбапенемы. Они, как правило, нечувствительны к ингибиторам первого поколения, таким как клавулановая кислота [4]. Основными представителями β-лактамаз класса D у A. baumanii являются OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 [1].

В данной работе был предложен дизайн ингибиторов карбапенемазы OXA-23 на основе уже существующего лиганда NA-1-157 [2].

Цель. Разработка лигандов, способных эффективно связываться с активным центром карбапенемазы OXA-23, приводя к уменьшению её активности путём конкурентного ингибирования.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено с помощью in silico методов. Третичная структура карбапенемазы OXA-23 была взята из свободной базы данных Protein Data Bank – PDB ID 9NSZ.

Для визуализации и изучения аминокислотного окружения активного центра молекулы OXA-23, а также последующей разработки лигандов на основании полученных данных, была использована программа PyMOL 3.1.6.1. Дизайн лигандов в двумерном и трёхмерном форматах проводился с помощью программы Marvin. С целью проведения молекулярного докинга и отбора наиболее высокоаффинных лигандов была использована программа

SwissDock (Socking with attracting cavities). Для анализа взаимодействий в белок-лигандных комплексах с наилучшими значениями энергии связывания использовался веб-сервис PLIP.

Рассмотрим более подробно ключевые этапы проведенной работы. На основании данных об актуальности и распространенности среди популяции A. baumanii было выбрано подсемейство ферментов OXA-23. В качестве референсной модели для проведения данного исследования был выбран белок-лигандный комплекс из базы данных PDB – 9NSZ – выбор был обусловлен качеством представленной модели. В этом комплексе в активном центре OXA-23 находится лиганд NA-1-157 ((5R)-3-{[(3S,5S)-5-(диметилкарбамоил)пирролидин-3-ил]сульфанил}-5-[(2S,3R)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил]-5-метил-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновая кислота), который обладает более высокой аффинностью к таргетному белку, чем его ближайший структурный аналог – меропенем.

Далее осуществлялась модификация NA-1-157 путём добавления различных функциональных групп (метильных, карбоксильных, тиольных, аминных, гидроксильных и кетогрупп), замены отдельных атомов, а также изменения кратности связей в молекуле. С разработанными лигандами был проведён глобальный докинг. В дальнейшем на основе полученных значений энергий связывания были отобраны молекулы с наиболее высокой аффинностью, и с ними проводился локальный докинг с целью уточнения белок-лигандных взаимодействий, а также последующей их визуализации.

Результаты и их обсуждение. На основании полученных данных о механизмах гидролитической активности OXA-23 в отношении меропенема, а также структуре активного центра и его окружения, были созданы 30 лигандов.

Для каждого лиганда был проведён слепой докинг (зона поиска: размером 60*53*75 с центром в координатах -2; -26; -7) с целью уточнения возможности связывания молекул вне активного центра фермента. Из них 12 молекул имели значение энергии связывания лучше (от -7,69 до -8,17 ккал/моль), чем у референсного соединения NA-1-157 (-7,685 ккал/моль). При этом у меропенема значение составило -7,42 ккал/моль. В ходе визуализации результатов докинга было выявлено, что все 12 лигандов связываются с белком-мишенью в области его активного центра, что говорит о возможности использования их в качестве конкурентного ингибитора карбапенемазы и позволяет отобрать их для дальнейшего проведения локального докинга.

Для лигандов с лучшими значениями с целью проведения локального докинга была уменьшена область интереса до размеров активного центра – 30*25*30 с центром в положении 5; -23; -15. Данный шаг был предпринят для уточнения значений энергии связывания и возникающих межмолекулярных взаимодействий. Полученные результаты показали изменение энергии связывания как в лучшую, так и в худшую сторону для различных лигандов и составили -7,69; -7,72; -7,79; -7,85; -7,86; -7,87; -7,88; -7,91; -7,93; -8,15 (для двух лигандов) и -8,49.

Для более корректного сравнения значений аффинности было принято решение провести локальный докинг таргетного белка с NA-1-157. В результате для него получено значение -7,75, что отсекает необходимость дальнейшего рассмотрения лигандов со значениями энергии связывания -7,69 и -7,72. Ниже представлены названия по ИЮПАК 5-ти лучших лигандов:

1. (R)-5-((2S,3R)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-5-метил-3-(((3S,5S)-5-(1-метилгидразин-1-карбонил)пирролидин-3-ил)тио)-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновая кислота: -7,91;
2. (R)-3-(((3S,5S)-5-(диметилкарбамоил)-1-метилпирролидин-3-ил)тио)-5-((2S,3R)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)-5-метил-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновая кислота: -7,93;
3. (R)-5-((2R,3R)-1-(формилокси)-3-гидроксибутан-2-ил)-5-метил-3-(((3S,5S)-1-метил-5-(1-метилгидразин-1-карбонил)пирролидин-3-ил)тио)-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновая кислота: -8,15;
4. (R)-3-(((3S,5S)-5-(диметилкарбамоил)-1-метилпирролидин-3-ил)тио)-5-((2S,3R)-3-гидрокси-1-тиоксобутан-2-ил)-5-метил-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновая кислота: -8,15;
5. (R)-5-((2R,3R)-1-этокси-3-гидроксибутан-2-ил)-5-метил-3-(((3S,5S)-1-метил-5-(1-метилгидразин-1-карбонил)пирролидин-3-ил)тио)-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновая кислота: -8,49.

Выводы. Были разработаны 10 потенциальных ингибиторов фермента OXA-23 A. baumanii с более низкими значениями энергии связывания с β-лактамазой класса D (9NSZ), чем у референсной молекулой NA-1-157. Полученные результаты позволяют рекомендовать 10 лучших лигандов для дальнейшего детального изучения возникающих белок-лигандных взаимо-действий с целью уточнения ингибирующей активности в отношении таргетного белка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Approaches for the discovery of metallo-β-lactamase inhibitors: A review / C. Shi, J. Chen, X. Kang [et al.] // Chemical Biology and Drug Design. – 2019. – Vol. 94, № 2. – P. 1427-1440.

2. Dual mechanism of the OXA-23 carbapenemase inhibition by the carbapenem NA-1-157 / M. Toth, N. K. Stewart, P. Quan [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2025. – Vol. 69, № 10. – P. e00918-25.

3. Gauba, A. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria / A. Gauba, Kh. M. Rahman // Antibiotics. – 2023. – Vol. 12, № 11. – P. 1590.

4. Metallo-β-lactamases: Structure, function, epidemiology, treatment options, and the development pipeline / S. E. Boyd, W. W. Hope, D. M. Livermore, D. C. Hooper // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2020. – Vol. 64, № 10. – P. e00397-20.

5. WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health / World Health Organization. – URL: www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health (date of access: 15.02.2026).

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА УРОВНЕ МИКРОБИОТЫ И СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК КИШЕЧНИКА ВЛИЯЮТ НА КОНЦЕНТРАЦИИ АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ СМЕСИ АМИНОКИСЛОТ И ЦИНКА ДИАСПАРТАТА

Николаева И.В., Шейбак В.М., Смирнов В.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Несмотря на важность влияния приема аминокислот на состав кишечной микробиоты, этот вопрос практически не изучался. Между тем, энтеральное введение смесей аминокислот и микроэлементов представляется одним из эффективных подходов в коррекции нутритивных и метаболических нарушений в организме. Функциональная обоснованность коррекции нарушений обмена веществ в тканях и органах начиная с кишечника доказана существованием осей кишечник-печень и кишечник-мозг, указывая на возможности двусторонней регуляции [1]. На основании существования этих осей и понимания их метаболической значимости создан ряд эффективных методов лечения.

Функционально значимыми для организма могут быть не только незаменимые аминокислоты. Так, аргинин оказывает положительное влияние на кишечный барьер за счет снижения трансэпителиальной проницаемости, особенно при вирусных инфекциях и энтеритах микробной этиологии, улучшает барьерные функции слизистой оболочки кишечника, подавляет экспрессию воспалительных цитокинов, способствует оптимизации структуры кишечника. В митохондриях энтероцитов тонкого кишечника из глутамина, глутамата, пролина синтезируется цитруллин, который необходим для выработки аргинина [2].

Добавки таурина снижают общее содержание желчных кислот в фекалиях и изменяют их состав. При этом таурохолаты, как источник свободного таурина в микробов толстого кишечника, увеличивает количество бифидобактерий. Bifidobacterium не только содержат гидролазу желчных солей, но и тауринаминотрансферазу, которая катализирует первый этап катаболизма таурина. В результате добавления таурина содержание и доля конъюгированных с таурином желчных кислот значительно повышались, о чем свидетельствует измерение качества фекальных желчных кислот. Профилактическое введение таурина мышам с экспериментальным колитом ограничивает поражение кишечника, снижает интенсивность воспаления и повышает активность антиоксидантной системы. Гистологический анализ ткани слизистой оболочки желудка показал, что комплекс таурина с цинком [Zn $(NH_3CH_2CH_2SO_3)_2$] (100, 200 мг/ кг) (SD) при моделировании язвенной болезни у крыс, вызванной этанолом, оказывал гастропротекторное действие, путем повышения уровня антиоксидантов, снижения перекисного окисления липидов и ингибирования образования оксида азота. Защитное

действие комплекса цинка с таурином также частично опосредовано эндогенным продуцированием PGE2 [3].

Триптофан поступает в организм с белковой пищей в значительной степени всасывается в тонком кишечнике. Концентрации триптофана являются самыми низкими среди всех протеиногенных аминокислот, но он не только быстро включается в синтез белка, но и является инициатором кинуренинового пути, производящего огромное количество биологически активных метаболитов. Микроорганизмы используют индоловый путь, перерабатывают триптофан в индолсодержащие соединения. Эти метаболиты могут действовать как лиганды, активируя соответствующие рецепторы, улучшая целостность кишечного барьера и снимая воспаление. Триптамин, катаболит триптофана, продуцируемый *C. sporogenes и Ruminococcus gnavus*, представляет собой нейротрансмиттер кишечных нейронов. Триптамин может выступать в качестве сигнальной молекулы, которая влияет на время транзита по кишечнику, что тесно связано с микробиотой кишечника, ее разнообразием и метаболизмом в организме человека, а также с *nervus vagus* [4].

Добавки цинка в рацион усиливают физическую барьерную функцию кишечника, уменьшают продукцию свободных радикалов, влияют на микробиом и морфологию кишечника [5].

Целью исследования явилось продолжение изучения важности функционирования оси кишечник-печень на уровне микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника при курсовом (10-суточном) внутрижелудочном введении минизоля состоящего из аргинина, триптафана, таурина и цинка диаспартата.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на белых беспородных крысах-самках с массой 140-180 г. Животным в течении 10 дней ежедневно вводили минизоль, в дозе 500 мг/кг массы, внутрижелудочно на протяжении 10 суток. Декапитировали животных через 24 ч. после последнего введения. Для комплексной оценки использовали асептически выделенный микробно-тканевой комплекс тонкого кишечника, а также образцы печени. Определение свободных аминокислот в безбелковых хлорнокислых экстрактах образцов производили методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Микробиологическое исследование проводили по стандартной методике. Окончательный результат количественного содержания бактерий выражали как lg КОЕ/г.

Результаты и их обсуждение. Следствием введения минизоля явились количественные изменения в пристеночной микробиоте толстого кишечника, которые характеризуются, повышением численности анаэробной флоры (на 12%). Общее количество анаэробных микроорганизмов (клостридий) отрицательно коррелирует с концентрацией глутамата, серина, глутамина, гистидина, тирозина, валина, метионина, фенилаланина, изолейцина, лейцином.

Обнаружено увеличение общего количества свободных аминокислот и азот-содержащих метаболитов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника (на 30%), за счет повышения концентраций глицина (71%),

цитруллина (на 59%), ß-аминомасляной кислоты (на 46%), 1-метилгистидина (на 57%).

В аминокислотном фонде печени, регистрировали более выраженные изменения: снижалось общее содержание аминокислот и их производных, вследствие увеличения суммарного количества азотсодержащих метаболитов (с 8006±633 до 10103±659 нмоль/г). При этом сохраняется снижение концентраций протеиногенных аминокислот: аминокислот с разветвленной углеродной цепью (с 352±36 до 283±12 нмоль/г), суммы ароматических аминокислот (с 153±13 до 140±3,7 нмоль/г), а также общей суммы заменимых аминокислот (с 10514±452 до 9808±266 нмоль/г). Выше контрольных значений были концентрации гистидина (на 11%), таурина (в 3,6 раза), γ-аминомасляной кислоты (на 53%), ß-аминомасляной кислоты (на 9%), Напротив, статистически значимо снижались концентрации валина (на 16%), изолейцина (на 23%), лейцина (на 16%), фенилаланина (на 18%), триптофана (на 12%), метионина (на 24%), глутамата (на 24%), аспартата (на 6%), аргинина (на 39%), α-аминоадипиновой кислоты (на 12%), α-аминомасляной кислоты (на 34%), 1-метилгистидина (на 32%), орнитина (на 26%).

Проведенный корреляционный анализ выявил между аминокислотами микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника и печени в группе животных, получавших минизоль, 27 корреляционных связей (из которых положительных – 22, отрицательных – 5, что существенно ниже значений у контрольных животных.

Выводы. 1. Доказана взаимосвязь изменений микробиома кишечника и концентраций аминокислот в микробно-тканевом комплексе кишечника с энтерально поступающими аминокислотами. 2. Показана связь изменений аминокислотного баланса в печени с содержанием аминокислот в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника. Между свободными аминокислотами микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника и печени после курсового введения животным смеси аминокислот и цинка диаспартата образовываются новые многочисленные корреляционные связи, отражающие происходящие в этих тканях метаболические изменения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neis, E. P. J. G. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism / E. P. J. G. Neis, C. H. C. Dejong, S. S. Rensen // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, No. 4. – P. 2930-2946.

2. Унжаков, А. Р. Роль L-аргинина в метаболизме животных (обзор) / А. Р. Унжаков, Н. П. Чернобровкина, Е. В. Робонен // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2021. – № 2. – С. 38-51.

3. Biochemical and Structural Investigation of Taurine:2-Oxoglutarate Aminotransferase from Bifidobacterium Kashiwanohense / M. Li, Y. Wei, J. Yin [et al.] // Biochem. J. – 2019. – Vol. 476, № 11. – P. 1605–1619.

4. Tryptophan metabolism: A link between the gut microbiota and brain / K. Gao, C. L. Mu, A. Farzi, W. Y. Zhu // Nutr. – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 709–723.

5. The effects of dietary supplementation with porous zinc oxide on growth performance, intestinal microbiota, morphology, and permeability in weaned piglets / P. Peng, J. Chen, K. Yao [et al.] // Anim. Sci. J. – 2019. – Vol. 90, № 9. – P. 1220–1228.

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЦИТОПЛАЗМЕ СПЕРМАТОЦИТОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС НА 10-ЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ

Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В современном мире бесплодие занимает место одной из глобальных проблем здравоохранения, затрагивая, по данным ВОЗ, около 17,5% взрослого населения (примерно каждый шестой человек). Бесплодие является важной медико-социальной проблемой мирового уровня, и если в прошлом столетии процент бесплодных пар составлял всего 5%, то сейчас – это уже 15% и, по мнению многих специалистов, данный показатель, к сожалению, будет только увеличиваться. Мужское бесплодие – это многофакторный синдром, включающий широкий спектр различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную [3]. За последние годы произошло увеличение доли мужского фактора в бесплодном браке и составляет 40-50%. Современные исследования подтверждают, что мужской фактор играет критическую, зачастую определяющую роль в сохранении беременности и её невынашивании. Генетические нарушения сперматозоидов, фрагментация ДНК и окислительный стресс могут приводить к остановке развития эмбриона, превосходя по значимости некоторые женские факторы [1]. Исследования показывают, что сперматозоиды, даже со значительным количеством повреждений ДНК, могут сохранять способность оплодотворять яйцеклетки, но в дальнейшем эмбриональное развитие может быть нарушено, что приводит к прерыванию беременности [2].

Сперматогенез является одним из наиболее динамичных процессов в организме человека и животных. Нормальное его протекание требует скоординированного влияния многочисленных факторов, что делает этот процесс весьма чувствительным для всякого рода негативных воздействий, в том числе и бактериальных липополисахаридов (ЛПС). Бактериальные ЛПС имеют различные точки приложения своего действия, обладая и выраженным токсическим эффектом [3]. В многочисленных работах, как клинических, так и экспериментальных, представлены различные нарушения дифференцировки и созревания полового эпителия. При этом, вопрос о влиянии бактериальных ЛПС на гистохимические изменения в клетках полового эпителия представляет несомненный интерес.

Целью работы явилось изучение изменения относительного количества рибонуклеопротеинов (РНП) в цитоплазме первичных сперматоцитов семенников крыс на 10-ые сутки после воздействия бактериальных ЛПС *Escherichia coli (E. coli)* и *Serratia marcescens* (*S. marcescens).*

Материалы и методы исследования. В эксперименте было использовано 18 беспородных крыс-самцов массой 230 ± 20 грамм. Из животных были сформированы опытные и контрольная группы. Самцам опытных групп вводился ЛПС *E. coli* или *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутрибрюшинно, однократно. Самцам контрольной группы – физиологический раствор в эквиобъёмном количестве.

На 10-ые сутки после воздействия ЛПС самцов экспериментальной группы усыпляли парами эфира с последующей декапитацией. Животных вскрывали, выделяли семенники, которые фиксировали в жидкости Карнуа, проводили через спирты возрастающей концентрации, смесь спирта и ксилола, чистый ксилол и заключали в парафин. Изготовленные парафиновые срезы, толщиной 5 мкм, окрашивали галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону.

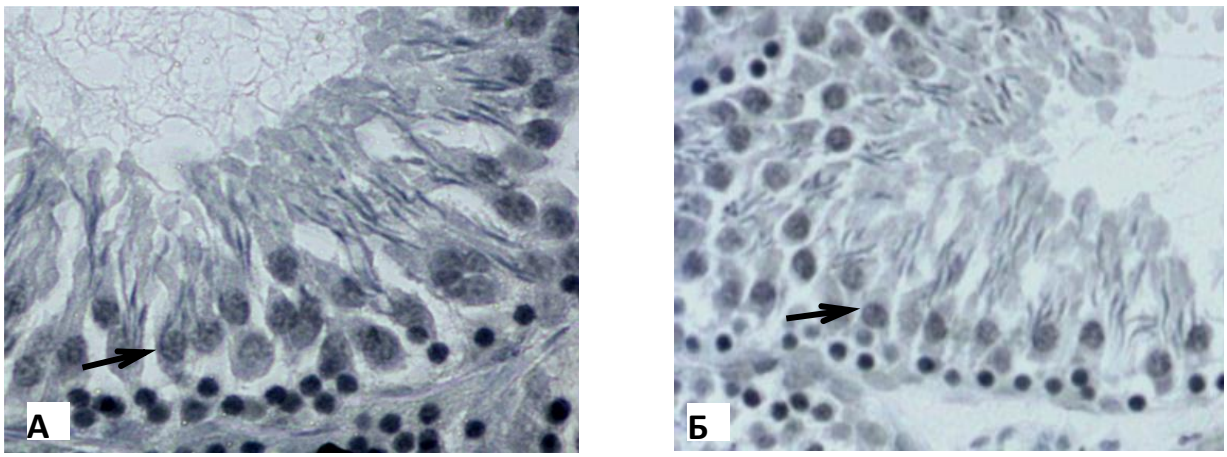
Количественную оценку относительного содержания РНП проводили, определяя оптическую плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме первичных сперматоцитов на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакций. Относительное содержание вещества выражали в единицах оптической плотности. В каждой экспериментальной группе оценивали 100 клеток (первичных сперматоцитов). Изучение гистологических препаратов и их цитофотометрию проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения ImageWarp (BitFlow, США). Оценку достоверности изменения численных значений проводили с помощью непараметрической статистики с применением компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows.

Результаты и их обсуждение. Результаты гистохимического исследования показали, что при однократном введении исследуемых бактериальных липополисахаридов наблюдается изменение относительного количества РНП в цитоплазме клеток. На 10-ые сутки после воздействия ЛПС происходит достоверное снижение относительного количества РНП в цитоплазме первичных сперматоцитов по сравнению с контрольными показателями: при введении ЛПС *E. coli* – на 32,77 % ($Z = 2,37$, $p = 0,00$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 23,10 % ($Z = 2,73$, $p = 0,00$) (таблица, рисунок 1).

Таблица – Гистохимические изменения в цитоплазме первичных сперматоцитов на 10-ые сутки после воздействия ЛПС

ЛПС	10-ые сутки	
	контроль	опыт
E. coli	0,238 (0,236; 0,251)	0,160* (0,133; 0,188)
S. marcescens	0,238 (0,236; 0,251)	0,183* (0,166; 0,192)

Примечание – * – $p<0,05$ при сравнении с контролем.



Окраска по Эйнарсону. Цифровая микрофотография. Ув. об. 40

Рисунок 1 – Количество РНП в цитоплазме первичных сперматоцитов семенных канальцев семенников крыс контрольной группы (А) и на 10-ые сутки после однократного, внутрибрюшинного введения ЛПС *E. coli* (Б)

Количество РНП на 10-е сутки после воздействия бактериальных липополисахаридов *E. coli* и *S. marcescens* было снижено независимо от видовой специфичности бактерий.

Выводы. Липополисахариды грамотрицательных бактерий, находясь в тесном контакте с мембранными белками и обеспечивающие стабильность мембраны, ее селективную проницаемость и межклеточные взаимодействия, являются мощным структурным компонентом стенки грамотрицательных бактерий и могут вызывать широкий спектр биологических эффектов, один из которых – это активация окислительных процессов, приводящих к увеличению уровня активных форм кислорода (АФК). В ответ на действие липооплисахаридов грамотрицательных бактерий, индуцирующих оксилительный стресс, происходит снижение уровня активности ключевых антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы), участвующих в нивелировке последствий появления АФК.

ЛИТЕРАТУРА

1. . Гамидов, С. И. Мужское бесплодие: современное состояние проблемы / С. И. Гамидов, В. В. Иремашвили, Р. А. Тхагапсоева // Фарматека. – 2009. – № 9 (183). – С. 12-17.

2. Лычагин, А. С. Невынашивание беременности: вклад мужского фактора и возможности его преодоления / А. С. Лычагин, О. Ю. Малинина // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 106-114.

3. Поплавская, Е. А. Влияние бактериальных липополисахаридов, введённых самцам крыс, на анте- и постнатальный онтогенез полученного от них потомства // Е. А. Поплавская / Биохимия и молекулярная биология. – 2025. – Т. 4, № 1. – С. 39-44.

РОЛЬ АМИНОКИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ ПЕЧЕНОЧНОГО ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА И ЛИПОГЕНЕЗА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ, СВЯЗАННОЙ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ

Семашко А.Д., Блашко Т.Р.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В современной гепатологии и эндокринологии метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП, ранее обозначаемая как НАЖБП) - одна из значимых неинфекционных пандемий XXI века. Патологическое накопление липидов в гепатоцитах влечет за собой глубокую дезорганизацию внутриклеточного метаболизма. Центральным звеном является утрата адекватного контроля над процессами глюконеогенеза и липогенеза de novo, что формирует «порочный круг» между инсулинорезистентностью, гипергликемией и прогрессирующим стеатозом. Нарушение обмена аминокислот является не вторичным признаком, а активным драйвером инсулинорезистентности [1]. Избыточная концентрация аминокислот с разветвленной цепью коррелирует с тяжестью стеатоза и риском трансформации в неалкогольный стеатогепатит.

Цель. Комплексный анализ механизмов регуляторного воздействия аминокислот на ключевые этапы глюконеогенеза и липогенеза в условиях развивающегося стеатоза печени, а также обоснование их прогностической значимости при метаболической дисфункции.

Материалы и методы исследования. Для данной работы были использованы данные из статьи Lynch C.J. и Adams S.H. «Role of amino acids in the control of insulin secretion and glucose homeostasis» [2]. На основе анализа указанного источника сформированы следующие подходы к организации эксперимента и методы оценки метаболических параметров. Исследование проведено на крысах-самцах линии Wistar (n=40). Для индукции метаболической дисфункции, ассоциированной со стеатозом печени, использовалась модель высокожирового рациона (High-Fat Diet – HFD), где содержание липидов составляло 60% от общей калорийности корма. Длительность формирования модели составила 12 недель [2].

Формирование групп. Животные были рандомизированы на четыре основные группы (n=10 в каждой): контрольная группа (К) – стандартный рацион вивария; группа HFD – диета с высоким содержанием жиров без коррекции; группа HFD + Gln/Ala – высокожировая диета с добавлением глутамина и аланина (в дозировке 1 г/кг массы тела); группа HFD + Leu – высокожировая диета с добавлением лейцина (в дозировке 1,5 г/кг массы тела) для оценки влияния BCAA на mTOR-сигналинг.

Забор биологического материала производился после 12-часового голодания. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, общего холестерина и триглицеридов ферментативными методами.

В гомогенатах печени оценивали активность ключевых регуляторных ферментов:

- Глюконеогенез: глюкозо-6-фосфатаза (Г6Ф) и фосфоенолпируват-карбоксикиназа.
- Гликолиз и липогенез: пируваткиназа (ПК) и ацетил-КоА-карбоксилаза (АКК). Определение проводилось спектрофотометрически при длине волны 340 нм по скорости окисления/восстановления кофакторов.

Данные проверялись на нормальность распределения (критерий Шапиро-Уилка). Межгрупповые различия оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим применением критерия Тьюки. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$ [4, с.15].

Результаты и их обсуждение.

Длительное содержание животных на HFD привело к развитию выраженной гипергликемии и дислипидемии. Включение в рацион лейцинаассоциировалось с наиболее значимым снижением уровня триглицеридов по сравнению с группой HFD ($p<0,01$), однако наблюдалась тенденция к сохранению повышенного уровня глюкозы натощак. Напротив, введение глутамина и аланина способствовало более стабильному гликемическому профилю, что, вероятно, связано с их ролью в поддержании пула интермедиатов цикла трикарбоновых кислот без избыточной активации инсулинорезистентности [3].

При анализе ферментативного профиля печени в группе HFD выявлено компенсаторное повышение активности глюкозо-6-фосфатазы, что свидетельствует об интенсификации эндогенной продукции глюкозы.

Добавление аланина приводило к умеренному ингибированию Г6Ф, стабилизируя поток глюконеогенеза.

В отношении липогенеза наиболее интересные данные получены по ацетил-КоА-карбоксилазе (АКК). Лейцин продемонстрировал способность снижать активность АКК, что коррелирует с уменьшением степени стеатоза, наблюдаемого макроскопически.

Полученные данные позволяют предположить, что регуляторный эффект аминокислот реализуется через дивергентное влияние на сигнальные системы. Эффект лейцина, по-видимому, опосредован через AMPK-зависимый путь, который подавляет липогенез de novo, даже в условиях избыточного поступления жиров. В то же время, избыток лейцина может индуцировать гиперактивацию комплекса mTORC1, что объясняет сохраняющуюся периферическую инсулинорезистентность.

Глутамин и аланин выступают не только как субстраты глюконеогенеза, но и как модуляторы окислительного стресса в гепатоцитах. Снижение активности ключевых ферментов жирового синтеза под их влиянием может быть связано с оптимизацией митохондриальной функции и снижением нагрузки на эндоплазматический ретикулум. Таким образом, аминокислотная коррекция при стеатозе печени имеет селективный характер: лейцин более эффективен в отношении липидного профиля, тогда как глюкогенные аминокислоты способствуют тонкой настройке углеводного гомеостаза [5].

Выводы. Длительное использование рациона с высоким содержанием жиров (HFD) у крыс линии Wistar является адекватной моделью для индукции метаболической дисфункции. Формирование стеатоза сопровождается выраженной гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе. Лейцин эффективно снижает липиды, угнетая липогенез через AMPK/mTOR ось. Глутамин и аланин стабилизирует глюкозо-6-фосфатазу. Дифференцированное применение аминокислот перспективно для таргетной терапии МАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев, И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома: роль аминокислотного дисбаланса / И. В. Маев, С. В. Черемушкин, Н. В. Кочетова // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 2. – С. 42–49.
2. Lynch, C. J. Role of amino acids in the control of insulin secretion and glucose homeostasis / C. J. Lynch, S. H. Adams // Nature Reviews Endocrinology. – 2014. – Vol. 10, № 12. – P. 722–736.
3. Звягина, В. И. Особенности метаболизма аминокислот при экспериментальном стеатозе печени / В. И. Звягина, Е. С. Бельских // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 107–115.
4. Бабаджанова, Г. Ю. Взаимосвязь уровня аминокислот с разветвленной цепью и показателей липидного обмена у пациентов с метаболической дисфункцией / Г. Ю. Бабаджанова, А. А. Маматов // Медицинский вестник Узбекистана. – 2021. – № 3. – С. 15–20.
5. Sim, W. C. Leucine Barker: Metabolic reprogramming of hepatic lipogenesis and gluconeogenesis by branched-chain amino acids in non-alcoholic fatty liver disease / W. C. Sim, S. H. Lee, B. H. Jung // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2020. – Vol. 83. – Art. 108429.

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ «ТИТАЦИН» НА ПУЛ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СРОКОВ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Семенчук А.К., Лелевич В.В., Салкевич И.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Нарушения метаболического гомеостаза, индуцированные употреблением этанола, занимают одно из центральных мест в структуре патогенеза алкоголь-ассоциированных заболеваний, при этом особый интерес исследователей закономерно направлен на изучение аминокислотного обмена, интегральным маркером которого выступает пул

свободных аминокислот плазмы крови. Системное воздействие этанола сопровождается глубокой перестройкой белкового обмена, что обусловлено как прямым токсическим действием алкоголя и его метаболитов на гепатоциты и другие органы-мишени, так и вторичными нарушениями, связанными с дефицитом нутриентов и оксидативным стрессом. Экспериментальные модели показали дозозависимый характер изменений: острое введение этанола вызывает снижение суммарной концентрации большинства аминокислот, тогда как на фоне хронической интоксикации развиваются явления метаболической адаптации, что проявляется формированием толерантности и изменением направленности метаболических сдвигов [1].

Несмотря на значительное количество накопленных данных, многие вопросы остаются открытыми: требуют уточнения механизмы, лежащие в основе разнонаправленных изменений отдельных аминокислот в зависимости от режима алкоголизации, недостаточно изучена возможность коррекции выявленных нарушений с использованием аминокислотных композиций, а также отсутствует единое представление о том, насколько изменения аминокислотного состава плазмы коррелируют с глубиной поражения внутренних органов. Решение этих вопросов необходимо не только для углубления фундаментальных представлений о патогенезе алкогольной интоксикации, но и для разработки новых подходов к диагностике и метаболической коррекции нарушений, ассоциированных с употреблением этанола.

Цель исследования: проанализировать влияние композиции Титацин на пул серосодержащих аминокислот плазмы крови крыс на фоне различных сроков прерывистой алкоголизации

Материалы и методы исследования. В эксперименте было использовано 84 белых беспородных крыс-самцов массой 180-220 г, находящихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде.

Моделирование ПАИ осуществляли путем внутрижелудочного введения 25%-го раствора этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки по следующим схемам: 4 суток алкоголизации – 3 суток внутрижелудочное введение эквиобъемного количества воды (ПАИ-4) и 1 сутки алкоголизации – 1 сутки внутрижелудочное введение эквиобъемного количества воды (ПАИ-1). Продолжительность эксперимента составила 14 и 28 суток. Животные контрольной группы внутрижелудочно дважды в сутки получали эквиобъемные количества воды [2].

На фоне ПАИ-4 и ПАИ-1 вместо воды внутрижелудочно вводили композицию аминокислот Титацин (лейцин, изолейцин, валин, таурин, тиамин, пантотенат кальция, сульфат цинка). Суточная доза составляла 500 мг/кг массы тела.

Декапитацию проводили через 1 час после последнего введения алкоголя или воды. При выполнении исследований придерживались правил и норм биоэтического обращения с экспериментальными животными.

Содержание свободных аминокислот определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 (Agilent Technologies, США), после дериватизации с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с детектирование

по флуоресценции (338/455 нм). Обработка хроматограмм осуществлялась по методу внутреннего стандарта (норвалин).

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов. Результаты выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25 и 75 процентилей). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. При этом использовали пакет статистических программ Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение.

При введении Титацина на фоне ПАИ-4 в течение 14 суток не наблюдалось изменения концентрации гипотаурина и цистеина в плазме крови исследуемых животных в сравнении с контролем, в отличие от ПАИ-4 без коррекции. Однако уровень гомоцистеина в данной экспериментальной группе остался повышенным ($p<0,05$), что расценивается как фактор риска развития целого ряда патологических процессов [3]. При этом так же достоверно снизилось содержание метионина и повысился уровень гомосерина в сравнении с контролем ($p<0,05$), что может являться следствием нарушения процесса реметилирования, приводящего к превращению гомоцистеина в метионин.

Назначение Титацина на фоне 14-суточной ПАИ-1 так же сопровождалось уменьшением концентрации метионина в плазме крови по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). При этом уровень гомоцистеина оказался достоверно выше контрольных значений (медианное значение отличается на 11 %, $p < 0,05$), что может указывать на нарушения процессов реметилирования и трансметилирования. Кроме того, было отмечено повышение концентраций цистеинилглицина и γ-глутамилцистеина ($p<0,05$).

Использование аминокислотной композиции Титацин на фоне ПАИ-4 на протяжении 28 суток сопровождалось значительными изменениями в пуле серосодержащих аминокислот и их метаболитов плазмы крови крыс. Уровни метионина, цистеина, гомоцистеина, γ-глутамилцистеина, глутатиона, а так же серина и глицина снижены так же, как и в группе ПАИ-4 без введения препарата. Это может говорить об отсутствии эффекта использования Титацина при данном режиме алкоголизации.

Введение аминокислотной композиции Титацин на фоне 28-суточной ПАИ-1 характеризовалось снижением в плазме крови ряда исследуемых показателей. Так, наблюдалось снижение уровня метионина (медианное значение отличается в 1,3 раза, $p<0,05$) в сравнении с контролем. Такие изменения в плазме крови были характерны для обеих форм алкоголизации. Понизилось содержание гомоцистеина (медианное значение отличается в 1,3 раза, $p<0,05$) в сравнении с контролем. Аналогично с ПАИ-1, сниженным в группе ПАИ-1+Титацин (28 суток) оказались концентрации γ-глутамилцистеина, глутатиона и серина ($p<0,05$). Таким образом отмечалась общая тенденция к обеднению пула серосодержащих соединений. Однако содержание глицина, таурина и β-аланина здесь повысилось по отношению к ПАИ-1 и не отличалось от контроля.

Выводы. 1. Композиция Титацин при 14-суточной алкоголизации нормализует в плазме крови уровни гипотаурина и цистеина при ПАИ-4, цистатионина при ПАИ-1. На фоне назначения Титацина при ПАИ формируется дисбаланс пула серосодержащих аминокислот и их метаболитов вследствие разнонаправленных изменений отдельных его параметров. 2. Назначение композиции Титацин на фоне ПАИ в течение 28 суток характеризовалось снижением в плазме крови ряда исследуемых показателей при обоих исследуемых режимах введения этанола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, С. В. Метаболические аспекты алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 163 с.

2. Патент BY 14289, МПК G09B 23/00 (2009). Способ моделирования прерывистой алкогольной интоксикации у крысы в эксперименте : № a 20081394 : заявлено 30.06.10 ; опубл. 30.04.11 / Лелевич В. В., Лелевич С. В. ; заявитель Гродн. гос. мед. ун-т. –3 с.

3. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск : Профессиональные издания, 2013. – 312 с.

ЭФФЕКТЫ АМИНОКИСЛОТНОЙ КОМПОЗИЦИИ «ТРИТАРГ» НА ПУЛ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС НА ФОНЕ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ

Семенчук А.К.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Алкогольная интоксикация и связанные с ней метаболические нарушения остаются одной из актуальных проблем современной медицины во всем мире. Одним из ключевых патогенетических механизмов токсического действия этанола выступает его способность вызывать глубокие нарушения обмена веществ, в том числе белкового обмена и метаболизма аминокислот. Свободные аминокислоты плазмы крови играют критическую роль в обеспечении организма азотистыми субстратами, участвуют в регуляции синтеза белков, нейротрансмиттерной функции и поддержании гомеостаза, что делает их пул чувствительным маркером метаболических нарушений при употреблении алкоголя [5].

Важно отметить, что характер аминокислотных нарушений зависит от режима алкоголизации и длительности интоксикации [3]. Кроме того, установлена взаимосвязь между аминокислотным дисбалансом и нарушениями всасывания питательных веществ в кишечнике, что усугубляет состояние вторичной недостаточности нутриентов [4]. В механизмах развития аминокислотных нарушений при алкогольной интоксикации важную роль

играют не только прямое токсическое действие этанола на гепатоциты и нарушение процессов трансаминирования, но и изменения активности ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот, а также дисфункция системы транспорта аминокислот через клеточные мембраны [5]. Перспективным направлением является изучение возможностей коррекции выявленных нарушений с использованием различных фармакологических подходов [2].

Целью исследования явился анализ эффектов аминокислотной композиции тритарг на пул серосодержащих аминокислот плазмы крови крыс на фоне прерывистой алкогольной интоксикации разной продолжительности.

Материалы и методы исследования. В эксперименте было использовано 84 белых беспородных крыс-самцов массой 180-220 г, находящихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде.

Моделирование ПАИ осуществляли путем внутрижелудочного введения 25%-го раствора этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки по следующим схемам: 4 суток алкоголизации – 3 суток внутрижелудочное введение эквиобъемного количества воды (ПАИ-4) и 1 сутки алкоголизации – 1 сутки внутрижелудочное введение эквиобъемного количества воды (ПАИ-1). Продолжительность эксперимента составила 14 и 28 суток. Животные контрольной группы внутрижелудочно дважды в сутки получали эквиобъемные количества воды.

На фоне ПАИ-4 и ПАИ-1 вместо воды внутрижелудочно вводили композицию аминокислот Тритарг (таурин, триптофан, аргинин, аспартат цинка). Суточная доза Тритарга составляла 500 мг/кг массы тела.

Декапитацию проводили через 1 час после последнего введения алкоголя или воды. При выполнении исследований придерживались правил и норм биоэтического обращения с экспериментальными животными.

Содержание свободных аминокислот определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 (Agilent Technologies, США), после дериватизации с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с детектирование по флуоресценции (338/455 нм). Обработка хроматограмм осуществлялась по методу внутреннего стандарта (норвалин).

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов. Результаты выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25 и 75 процентилей). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. При этом использовали пакет статистических программ Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение. При применении Тритарга на фоне 14-дневной алкогольной интоксикации в режиме ПАИ-4 уровни гипотаурина, цистеина и гомоцистеина в плазме крови исследуемых животных не продемонстрировали статистически значимых различий по сравнению с контролем ($p<0,05$), в отличие от группы ПАИ-4 без введения препарата. Данный факт позволяет трактовать эти изменения как восстановление

показателей до физиологической нормы в условиях данного режима воздействия этанола. Однако при данном режиме алкоголизации наблюдалось снижение концентраций метионина и β-аланина, но повышение уровня цистеинил-глицина и γ-глутамилцистеина по отношению к контрольной группе ($p<0,05$). При этом данные показатели в группе ПАИ-4 без введения Тритарга не отличались от контрольных значений.

Снижение концентрации метионина и повышение уровня гомосерина при нормализации уровня гомоцистеина по отношению к контролю при 14-дневном использовании Тритарга на фоне ПАИ-4 ($p<0,05$) может опосредованно указывать на перераспределение метаболических потоков в обмене серосодержащих соединений в сторону активации транссульфурирования, а также, вероятно, на усиление катаболизма данных соединений с образованием пирувата. Повышение содержания компонентов γ-глутамильного цикла – цистеинил-глицина и γ-глутамилцистеина – могут указывать на нарушения в транспорте аминокислот через клеточные мембраны [4].

При введении экспериментальным животным Тритарга на фоне ПАИ-1 на протяжении 14 суток не наблюдалось увеличения концентраций гомосерина и цистатионина по отношению к контролю, характерных для ПАИ-1 без коррекции, однако достоверно понизилась концентрация метионина и повысилось содержание γ-глутамилцистеина ($p<0,05$).

В пуле серосодержащих аминокислот плазмы крови крыс при 28-суточном введении аминокислотной композиции Тритарг на фоне ПАИ-4 наблюдалось снижение уровня метионина в сравнении с контролем ($p<0,05$), как и при 14-суточном периоде введения этанола. Однако это значение достоверно выше, чем в группе ПАИ-4 без коррекции. Помимо этого, в группе ПАИ-4+Тритарг (28 суток) уровни серосодержащих соединений достоверно не отличаются от контрольных значении, и достоверно выше, чем при ПАИ-4, что можно рассматривать как положительный эффект данной композиции на аминокислотный пул плазмы крови при данном режиме и сроке алкоголизации. Так же, как и при ПАИ-4, в сравнении с контролем достоверно сниженным в данной группе остался уровень глицина (медианное значение отличается в 1,5 раза, $p<0,05$). При назначении Тритарга на фоне 28-суточной ПАИ-1 в плазме крови крыс было отмечено снижение уровня метионина в сравнении с контрольными значениями, но менее значительно, чем при ПАИ-1 без использования препарата ($p<0,05$).Однако концентрации участников γ-глутамильного цикла – γ-глутамилцистеина и глутатиона – показали снижение, сходное с группой ПАИ-1 ($p<0,05$). Кроме того, в данной группе плазмы крови сниженными оказались и уровни цистеина и гомоцистеина ($p<0,05$). А уровни серина и глицина были снижены аналогично ПАИ-1. Таким образом, при использовании Тритарга на фоне ПАИ-1 в течение 28 суток отмечается тенденция к общему обеднению пула серосодержащих соединений.

Выводы. 1. Назначение аминокислотной композиции Тритарг при 14-суточной алкоголизации сопровождается нормализацией в плазме крови крыс содержания гипотаурина, цистеина, гомоцистеина на фоне ПАИ-4,

уровней гомосерина и цистатионина при ПАИ-1. В обоих случаях отмечается снижение содержания метионина при повышенной концентрации γ-глутамилцистеина.

2. Применение аминокислотной композиции Тритарг в течение 28 суток приводит к более выраженным метаболическим эффектам в плазме крови крыс на фоне ПАИ-1, что выражается в снижении содержания метионина, гомоцистеина, цистеина, глутатиона, серина и глицина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, С. В. Метаболические аспекты алкогольной интоксикации. / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2024. – 164 с.
2. Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, В. В. Лелевич, В. М. Шейбак – Гродно : ГрГМУ, 2013. – 174 с.
3. Лелевич, В. В. Прерывистая алкогольная интоксикация - новая модель экспериментального алкоголизма / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2014. – № 3(11). – С. 90-97.
4. Alcohol and the intestine / S. Patel, R. Behara, G. R. Swanson [et al.] // Biomolecules. – 2015. – Vol. 5, №4. – P. 2573-2588.
5. Metabolomics in the study of alcohol use disorder: a systematic review/ A. Hernández-Rubio, L. Bueno, C.L. Mantellini, E. Caballeria, [et al] // Psychiatry Research. – 2025. – Vol. 353. – P. 116766. – doi: 10.1016/j.psychres.2025.116766.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сидорова Ю.С., Бирюлина Н.А., Петров Н.А.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Физическая активность оказывает сильное влияние на метаболические процессы, такие как, как регуляция уровня глюкозы, липидный обмен и митохондриальный биогенез [1, 3]. Регулярные физические упражнения помогают организму контролировать уровень глюкозы в крови за счет повышения чувствительности к инсулину, кроме того, физическая активность способствует метаболизму липидов, увеличивая окисление жирных кислот, уменьшая процент висцерального жира и улучшая липидный профиль. В результате регулярные физические упражнения не только способствуют контролю веса, но и оптимизируют использование энергии, способствуя метаболической устойчивости и снижая риск метаболических расстройств [4,5,7]. Кроме того, доказано, что физическая активность снижает хроническое воспаление: вызванные физическими упражнениями сокращения мышц высвобождают противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, которые помогают уменьшить воспаление, позволяя организму лучше адаптироваться

к ежедневным нагрузкам [8]. Во время физических упражнений организм вырабатывает активные формы кислорода (АФК) в качестве естественного побочного продукта энергетического обмена, особенно в мышечной ткани [6]. Хотя избыточное образование активных форм кислорода может вызывать окислительное повреждение и клеточный стресс, умеренные уровни окислительного стресса играют важную роль в передаче сигналов адаптивных реакций. Активные формы кислорода действуют как сигнальные молекулы, активирующие пути, необходимые для метаболической адаптации, включая усиление системы антиоксидантной защиты и митохондриального биогенеза, что отражает способность организма адаптироваться к умеренному стрессу, укрепляя его устойчивость к будущим стрессорам [2].

Для оценки эффектов разрабатываемых функциональных пищевых ингредиентов и специализированных пищевых продуктов на их основе в первую очередь требуется разработка и верификация адекватных экспериментальных моделей «физических нагрузок» in vivo, что и стало целью нашего исследования. Интенсивность физических упражнений, исследованных в наших экспериментах, можно классифицировать как низкую, умеренную и высокую.

При моделировании низкой физической активности: крысы бегали 1 раз на «Беговой дорожке», оснащенной 5 беговыми полосами. Умеренную нагрузку моделировали бегом 3 раза неделю и интенсивную физическую нагрузку бегом 5 дней в неделю. Скорость полотна тредмила повышали постепенно, учитывая индивидуальные показатели выносливости животных. Время тренировки всегда оставляло 10 мин. Животных побуждали к бегу при помощи электрического тока не более 0,8мА.

Через 30 дней тренировок крысы подвергались истощающей физической нагрузке. Скорость ленты повышали каждые 5 мин, максимальная скорость не превышала 45 см/с. Угол наклона дорожки - 10 градусов. При появлении признаков утомления животных переводили в жилую клетку. Через 24 ч после истощающей тренировки крыс выводили из эксперимента. Определяли содержание катехоламинов и кортикостерона.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного пакета SPSS Statistics 20 (IBM). Выборка подвергалась проверке на нормальность с использованием критерия Колмогорова–Смирнова при p=0.05.

Животные, бегавшие 1 день в неделю, потребляли достоверно больше корма, прирост массы тела этих животных был достоверно выше по сравнению с животными контрольной группы, отмечено достоверное увеличение уровней дофамина, норадреналина и адреналина, а также рост кортикостерона.

Животные, подвергавшиеся тренировкам 3 раза в неделю, потребляли достоверно меньше корма, от показателя животных контрольной группы, при этом прирост массы тела достоверно не отличался. У животных, подвергавшихся беговой нагрузке 3 раза в неделю, отмечено достоверное увеличение уровня кортикостерона и достоверное увеличение суточной экскреции норадреналина с мочой по сравнению с контрольной группой.

Не выявлено достоверных различий в потреблении корма для животных бегавших 5 дней в неделю, при этом выявлено отставание в приросте массы тела. При тренировках 5 раз в неделю животные хорошо адаптируются, травмоопасность минимальна, на стадии истощения животные демонстрируют большую выносливость по сравнению с животными, тренирующимися 1 раз в неделю. Однако не происходит роста основного маркера стресса кортикостерона.

Для проведения дальнейших исследований нами была выбрана оптимальная схема нагрузок 3 раза в неделю, которая позволяет избежать травмирования животных, при достоверном изменении показателей стресс-системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амарант и Псевдозлаки - новые источники биологически активных веществ : Монография / Ю. С. Сидорова, Н. А. Петров, Ю. М. Маркова [и др.]. – Москва : Издательство "Перо", 2024. – 234 с.
2. Berry, R. A dose of experimental hormesis: When mild stress protects and improves animal performance / R. Berry, G. López-Martínez // Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular & Integrative Physiology. – 2020. – Vol. 242. – P. 110658.
3. Tkaczenko, H. Antioxidant-Rich Functional Foods and Exercise: Unlocking Metabolic Health Through Nrf2 and Related Pathways / H. Tkaczenko, N. Kurhaluk // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 3. – P. 1098.
4. Fasipe, B. Exercise and vascular function in sedentary lifestyles in humans / B. Fasipe, Sh. Li, I. Laher // Pflügers Archiv: European Journal of Physiology. – 2023. – Vol. 475, № 7. – P. 845-856.
5. Exercise Training and Skeletal Muscle Antioxidant Enzymes: An Update / S. K. Powers, E. Goldstein, M. Schrager, L. L. Ji // Antioxidants. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 39.
6. High intensity muscle stimulation activates a systemic Nrf2-mediated redox stress response / E. L. Ostrom, A. P. Valencia, D. J. Marcinek, T. Traustadóttir // Free Radical Biology & Medicine. – 2021. – Vol. 172. – P. 82-89.
7. Done, A. J. Nrf2 mediates redox adaptations to exercise / A. J. Done, T. Traustadóttir // Redox Biol. – 2016. – Vol. 10. – P. 191–199.
8. The Impact of Exercise on Immunity, Metabolism, and Atherosclerosis / U. Meyer-Lindemann, A. Moggio, A. Dutsch, T. Kessler, H.B. Sager // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 4. – P. 3394.

УРОВНИ АРГИНИНА И ЕГО МЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАК МАРКЕРОВ АДАПТИВНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА СТРЕСС

Тарасевич А.Р., Сурмач Д.А., Дорошенко Е.М.

Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Актуальность. Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронических заболеваний почек, поиск удобных биомаркеров для мониторинга терапии и ранней диагностики остается актуальным направлением исследований. Метилированные аргинины, образующиеся при посттрансляционных медификаций остатков аргинина в белках и высвобождающиеся при протеолизе, обладают широким спектром эффектов, главным образом за счёт вмешательства в систему синтеза оксида азота (NO) [7]. Асимметричный диметиларгинин (ADMA) является конкурентным ингибитором эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), его накопление в организме ведет к снижению биодоступности оксида азота, что непосредственно влияет на развитие дисфункции эндотелия [3, 5]. Симметричный диметиларгинин (SDMA) нарушает транспорт L‑аргинина в клетки, конкурируя с аргинином за перенос через катионные аминокислотные транспортеры (CAT), которые обеспечивают поступление аргинина в эндотелиальные клетки. Поскольку синтез NO зависит от внутриклеточной концентрации аргинина, снижение его транспорта приводит к функциональному «голоданию» NO‑синтазы и недостатку оксида азота, что вызывает каскад физиологических нарушений [4]. При окислительном стрессе и стрессе эндоплазматического ретикулума уровни ADMA и SDMA повышаются, усугубляя эндотелиальную дисфункцию и способствуют прогрессии ССЗ [7, 6]. Именно из-за этого уровни ADMA и SDMA являются удобным показателем для мониторинга состояния эндотелия и актуальным направлением для исследования. Соотношения Arg/ADMA и Arg/SDMA понижаются при этих заболеваниях [5].

Цель. Оценить уровни аргинина (Arg), симметричного диметиларгинина (SDMA) и асимметричного диметиларгинина (ADMA) и корреляции между ними в тканях структур головного мозга в условиях экспериментальной модели на животных.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на 20 самцах белых беспородных крыс массой 230±10 г, поделённых на 2 группы. Первую группу составили интактные животные; во вторую группу вошли 10 животных, испытывавших воздействие хронической гипотермии: плавание в холодной воде (12±2°C) в течение 10 минут 1 раз в сутки на протяжении 5 дней. Животные выводились из эксперимента спустя 1 час после вынужденного плавания [1].

Уровни свободных аминокислот и родственных соединений определяли в безбелковых экстрактах ткани структур головного мозга методом обращенно-

фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией *о*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции [2].

Данные обрабатывали с использованием методов описательной статистики и парных сравнений по Стьюденту; результаты сравнений (статистическую значимость различий между группами) проверяли непараметрическим тестом Манна-Уитни. Корреляционные связи между определенными переменными в пределах групп определяли путем построения корреляционных матриц Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. Уровень аргинина в плазме крови при экспериментальной гипотермии был значимо выше, чем в контроле ($p<0,001$). В то же время уровни как SDMA, так и ADMA не имели статистически значимых различий с контролем ($p>0,05$) (таблица 1). Соотношения Arg/ADMA и Arg/SDMA при стрессе, вызванном гипотремией, возрастали ($p<0,05$).

Значительное увеличение этих соотношений, при неизменности уровней ADMA и SDMA, свидетельствует о том, что изменения соотношений происходят за счет увеличения уровня Arg. Из-за увеличения биодоступности аргинина возможно повышаение синтеза NO. В свою очередь NO является сильнейшим вазодилататором, и способствует поддержанию церебрального кровотока [4]. Неизменный уровень ADMA может свидетельствовать о том, что его образование при протеолизе белков эндотелия не повышен, если принять активность фермента диметиларгинин-диметиламиногидролазы (DDAH) неизменной [3].

Таблица 1 – Уровни аргинина, ADMA и SDMA (мкМ) и величины соотношений концентраций Arg/ADMA и Arg/ SDMA в плазме крыс контрольной (группа 1) и опытной группой (группа 3) t-критерий Стьюдента

	Контроль, n=10	Опыт, n=10
Arg	299,8180±20,6769	447,9045±23,8791*
ADMA	0,7712±0,0626	0,6843±0,09
SDMA	2,2221±0,109	2,1465±0,1741
Arg/SDMA	135,6952±7,4616	225,4519±25,1202*
Arg/ADMA	413,8548±42,1133	816,4477±172,0254*

Примечание – * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Это обеспечивает более низкую степень ингибирующего влияния ADMA на активность NO-синтазы в данных условиях эксперимента. В то же время неизменный уровень SDMA свидетельствует о стабильной работы транспортных систем для аргинина [5], включая его экскрецию.

Исходя из этого можно утверждать, что повышение уровня аргинина в организме является защитной реакцией организма на стресс, а не изменением в ответ на возникшую патологию.

Выводы. Рост пула аргинина при отсутствии роста его метилированных производных свидетельствует об адаптационной реакции организма на стресс. Данный ответ организма обеспечивает высокую биодоступность NO и предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние холодового стресса и острой алкогольной интоксикации на аминокислоты с разветвлённой углеродной цепью в тимусе крыс / Н. А. Валько, А. А. Дробышевская, Т. Р. Блошко [и др.] // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 29 янв. 2026 г. / отв. ред. И. Г. Жук. – Гродно : ГрГМУ, 2026. –С. 58-60.

2. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556.

3. Субботина, Т. Ф. Асимметричный диметиларгинин в качестве лабораторного критерия после корригирующей терапии у пациентов с аневризмой восходящего отдела грудной аорты / Т. Ф. Субботина, Н. Д. Гаврилюк, Т. А. Дружкова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – Т. 1, № 46. – С. 40–46. – doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0004.

4. L-аргинин и артериальная гипертензия: клинико-патогенетические взаимосвязи и коморбидность / В. А. Щербак, А. С. Медведева, Т. А. Аксенова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 1. – С. 32–41. – DOI: 10.29413/ABS.2024-9.1.4.

5. Fernandez, J. Transcriptional control of the arginine/lysine transporter, Cat-1, by physiological stress / J. Fernandez, A. B. Lopez, C. Wang [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Vol. 278, № 48. – P. 50000–50009. – doi: 10.1074/jbc.M306045200.

6. Plasma dimethylarginine levels and carotid intima-media thickness are related to atrial fibrillation in patients with embolic stroke / G. M. Grosse, S. Biber, J.-Th. Sieweke, J. Martens-Lobenhoffer [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 3. – Art. 730. – doi: 10.3390/ijms20030730.

7. Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: a clinical approach / E. Oliva-Damaso, N. Oliva-Damaso, F. Rodriguez-Esparragon [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, № 15. – Art. 3668. – doi: 10.3390/ijms20153668.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ МОДУЛЯТОРОВ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО РН И БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА РОСТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК IN VITRO

Терпинская Т.И., Полукошко Е.Ф.

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Актуальность. Кислотно-щелочной гомеостаз является фундаментальным условием для поддержания жизнеспособности и роста клеток.

Для опухолевых клеток характерны изменения регуляции потоков ионов H^+, способствующие приобретению злокачественных фенотипов, включая устойчивость к апоптозу, усиленную пролиферацию и метастазирование [7]. Регуляция кислотно-щелочного баланса оказывает влияние на митохондриальную динамику [4], пролиферацию и апоптоз [2]. Исходя из вышесказанного, вероятно, что регуляторы кислотно-щелочного гомеостаза будут влиять на рост опухолевых клеток, а также на противоопухолевое действие других соединений. Одним из соединений, оказывающих противоопухолевый эффект, индуцируя апоптоз с участием митохондриального пути и задержку клеточного цикла, является бетулиновая кислота [1]. Это позволяет предположить, что препараты, модулирующие кислотно-щелочной баланс, могут оказывать влияние на действие бетулиновой кислоты, ослабляя или усиливая клеточные механизмы защиты от повреждений и изменяя чувствительность клетки к цитостатическим и апоптотическим сигналам.

Целью данной работы явилось изучение влияния модуляторов внутриклеточного pH и их сочетания с бетулиновой кислотой на рост опухолевых клеток in vitro.

В качестве препаратов, изменяющих кислотно-щелочной баланс клетки, использовались монензин (антибиотик, применяемый в ветеринарии) – натрий-водородный ионофор, увеличивающий проницаемость клеточных мембран для ионов натрия и водорода, и 5-(N-этил-N-изопропил)амилорид (ЭИПА) − селективный ингибитор натрий-водородного обменника плазматической мембраны.

Материалы и методы.

Реактивы. Бетулиновая кислота (MLCKLIN, КНР), 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид (МТТ, Glentham Life Sciences, Великобритания), монензин (Sigma, США), ЭИПА (Sigma, США).

Клетки. Использовали клетки линий Hela и глиомы С6 из «Белорусской коллекции культур клеток человека и животных» РНПЦ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ.

Проведение экспериментов. Клетки высевали в лунки культуральных планшетов в среде ДМЕМ (Capricorn Scientific, Германия), дополненной 10 % ЭТС (Capricorn Scientific, Германия), культивировали 24 ч в инкубаторе при 5 % CO_2 и 37 °С. Затем вносили исследуемые препараты, через 48 ч анализировали рост клеток под микроскопом и проводили МТТ-тест.

Результаты. Результаты МТТ-теста, полученные на клетках Hela, показали, что монензин подавлял клеточный рост в 1,6 раза, а ЭИПА, как и бетулиновая кислота, – в 1,3 раза. Сочетанное действие бетулиновой кислоты с монензином или с ЭИПА способствовало подавлению роста клеток Hela в 1,9 − 2,0 раза (рисунок 1, а).

На клетках глиомы С6 получены сходные результаты – бетулиновая кислота, монензин и ЭИПА подавляли рост клеток в 1,4; 1,6 и 1,3 раза соответственно. Комбинации препаратов, особенно бетулиновой кислоты и монензина, действовали более выраженно – их сочетание способствовало

подавлению роста клеток в 3,9 раза, а сочетание бетулиновой кислоты и ЭИПА − в 2,1 раза (рисунок 1, b).

Микроскопия подтвердила результаты МТТ-теста. Бетулиновая кислота, ЭИПА и монензин способствовали подавлению клеточного роста, что при световой микроскопии проявлялось, главным образом, в уменьшении количества клеток и изменении формы некоторых клеток. При действии комбинаций бетулиновой кислоты с ЭИПА или монензином наблюдалось не только гораздо более выраженное снижение количества клеток, но также их округление, открепление от подложки, грубое нарушение клеточной структуры и даже полное разрушение.

Противоопухолевое действие бетулиновой кислоты связано прежде всего с усилением окислительного стресса, торможением клеточного цикла и индукцией апоптоза как через внешний, так и через внутренний путь [1].

Монензин и ЭИПА способствуют закислению цитозоля, хотя и разными путями. Монензин, действуя как Na^+/H^+ антипортер, способствует (в обмен на Na^+) притоку ионов H^+ в цитоплазму из внеклеточного пространства, а также из кислых органелл, таких, как лизосомы. ЭИПА ингибирует выведение ионов H^+ из цитоплазмы, благодаря чему pH цитоплазмы сдвигается в кислую, а pH внеклеточной среды, напротив, в щелочную сторону. Это способствует нарушению митохондриальной динамики и функции митохондрий, подавлению клеточного цикла, ингибированию секреции белка, индукции окислительного стресса и апоптоза при действии ЭИПА [4, 2, 6] и монензина [5, 3].

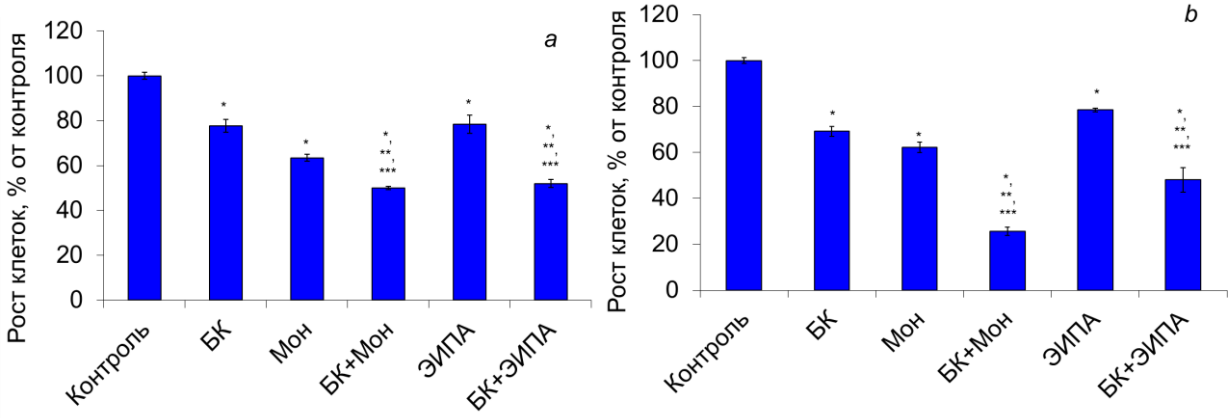


Рисунок 1 – Влияние бетулиновой кислоты (БК, 60 μM), монензина (Мон, 2,5 μM), 5-(N-этил-N-изопропил)амилорида (ЭИПА, 10 μM) на рост клеток Hela (a) и глиомы C6 (b); МТТ-тест, n = 12; * $p < 0,05$ при сравнении с контролем; ** $p < 0,05$ при сравнении с БК; *** $p < 0,05$ при сравнении с Мон или ЭИПА (тест Стьюдента)

В данной работе впервые описано усиление противоопухолевого эффекта при использовании комбинации бетулиновой кислоты с монензином или ЭИПА. Такое действие при сочетанном применении препаратов, предположительно, может быть обусловлено усилением окислительного стресса, который индуцируется как бетулиновой кислотой, так

и использованными нами фармакологическими регуляторами кислотности цитозоля. В усилении клеточной гибели также может играть роль вызываемое препаратами нарушение работы митохондрий. Поскольку бетулиновая кислота индуцирует апоптоз через митохондриальный путь, а дисфункция митохондрий усугубляется при нарушении внутриклеточного pH, закисление цитоплазмы может снижать порог устойчивости клеток к апоптотическим сигналам. Точное выяснение механизмов действия бетулиновой кислоты с ЭИПА и монензином требует дальнейших, более детальных исследований.

Выводы. Показано, что монензин и ЭИПА подавляют рост опухолевых клеток, а сочетание каждого из этих соединений с бетулиновой кислотой способствует более выраженному эффекту, чем при применении препаратов по отдельности.

ЛИТЕРАТУРА

1.Betulinic acid and apoptosis-involved pathways: Unveiling its bidirectional regulatory role / Yi. Gao, D. Wang, Y. Zheng, H. Sun // European Journal of Pharmacology. – 2025. – Vol. 1008. – P. 178361.

2.Induction of apoptosis and differentiation by Na/H exchanger 1 modulation in acute myeloid leukemia cells / S. Y. Hyun, E. J. Na, J. E. Jang [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2019. – Vol. 519, № 4. – P. 887–893.

3.Monensin Inhibits Anaplastic Thyroid Cancer via Disrupting Mitochondrial Respiration and AMPK/mTOR Signaling / Y. Li, Q. Sun, S. Chen [et al.] // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2022. – Vol. 22, № 14. – P. 2539-2547.

4.Ethyl isopropyl amiloride decreases oxidative phosphorylation and increases mitochondrial fusion in clonal untransformed and cancer cells / S. S. Manoli, K. Kisor, B. A. Webb, D. L. Barber // Am J Physiol Cell Physiol. – 2021. – Vol. 321, № 1. – P. C147–C157.

5.Investigation of the anticancer mechanism of monensin via apoptosis-related factors in SH-SY5Y neuroblastoma cells / S. Serter Kocoglu, C. Oy, M. Secme, F. B. Sunay // Clinical and Translational Science. – 2023. – Vol. 16, № 9. – P. 1725-1735.

6.Targeting Na-H exchanger 1 overcomes nuclear factor kappa B-mediated tumor resistance to radiotherapy / A. Son, S. Kang, S. Choi, S. Shin [et al.] // Neoplasia. – 2023. – Vol. 35. – P. 100862.

7.Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment / A. Bogdanov, A. Bogdanov, V. Chubenko, N. Volkov [et al.] // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 979154.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИДА С ЭТАНОЛАММОНИЙНЫМИ СОЛЯМИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЛАУРИЛСАРКОЗИНАТОМ НАТРИЯ

Терпинская Т.И.[1], Михальчук А.Л.[2]

[1]Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси
[2] Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Актуальность. Наши предыдущие исследования *in vitro* показали, что стеароилэтаноламид (СЭА) проявляет противоопухолевые свойства [1], а этаноламмонийные соли жирных кислот способствуют повышению его солюбилизации и, как показал МТТ-тест, усилению противоопухолевой активности [3].

Это обосновывает интерес к изучению механизмов противоопухолевого действия СЭА и его сочетаний с солюбилизирующими веществами. Подавление роста опухолевых клеток может быть обусловлено как гибелью клеток, так и ингибированием клеточного деления. Это, в свою очередь, связано с нарушением физиологического состояния клеток, которое часто вызывается повышенным образованием активных форм кислорода и нарушением окислительно-восстановительного баланса клетки.

Цель данной работы –исследование влияния стеароилэтаноламида и его сочетания с солюбилизаторами на жизнеспособность и пролиферацию опухолевых клеток, а также на уровень активных форм кислорода.

В качестве солюбилизаторов использовали этаноламмонийные соли стеариновой и лауриновой кислоты (ЭАС СК и ЭАС ЛК соответственно), солюбилизирующие свойства которых были изучены нами ранее [3], а также лаурилсаркозинат натрия – поверхностно-активное вещество (ПАВ), использующееся в промышленности и косметологии.

Материалы и методы. Синтез исследуемых препаратов: СЭА, этаноламмонийные соли стеариновой и лауриновой кислот, лаурилсаркозинат натрия. СЭА синтезировали модифицированным методом аминолиза метилового эфира пальмитиновой кислоты [2]. Этаноламмонийные соли стеариновой и лауриновой кислот получали растворением эквимолярных количеств этаноламина и указанных кислот в спирте, с последующим упариванием при пониженном давлении и высушиванием остатка при 35-40 °С до постоянной массы. Лауроилсаркозинат натрия, *мягкое анионное ПАВ,* практически биобезопасное при наружном применении, широко применяется в косметических и гигиенических продуктах. Использованный в работе лаурилсаркозинат натрия был получен аминолизом метиллаурата саркозинатом натрия кипячением в метаноле (~2 часа) в присутствии каталитических количеств (0,25-0,5 %) карбоната натрия до полного израсходования метиллаурата с последующим высаждением ацетном при охлаждении (0 -

+5 °С), фильтрованием продукта на фильтре Шотта и высушиванием в вакуум-эксикаторе до постоянной массы (т.пл. 45-47 °С).

Эксперименты *in vitro* проводили на клетках глиомы С6, которые культивировали в среде ДМЕМ с 10% ЭТС и антибиотиками, высевали в лунки культуральных планшетов, культивировали 24 ч в инкубаторе при 5% CO_2 и 37 °С, затем вносили исследуемые препараты. До внесения исследуемые вещества осторожно прогревали до 80 °С и охлаждали до комнатной температуры. Через 48 ч исследовали клетки методом проточной цитометрии. Для оценки апоптоза и некроза использовали красители BD Horizon™ V450 Annexin V (BD Biosciences) и пропидиум йодид (Sigma), для определения количества клеток – флуоросферы FLOW-COUNT™ (Beckman Coulter), для исследования распределения клеток по фазам клеточного цикла – DAPI (Sigma), определения уровня митохондриального супероксида – MitoSOX™ (Thermo Fisher Scientific), восстановленного глутатиона – монохлоробиман (Sigma), цитозольного супероксида – дигидроэтидиум (Sigma), перекиси водорода и пероксинитрита –дигидродамин 123 (ДГР 123, Molecular Probes by Life Technologies).

Результаты. Исследования показали, что солюбилизаторы не оказали выраженного цитотоксического действия, при этом ЭАС СК и лаурил-саркозинат натрия вызывали тенденцию к повышению количества клеток в состоянии позднего апоптоза и некроза на 0,1 % – 3,8%. СЭА также индуцировал апоптоз и некроз, снижая общую жизнеспособность в 1,1 раза. Солюбилизаторы усиливали цитотоксическое действие СЭА в 1,1 – 1,3 раза, повышая долю клеток в состоянии некроза.

Изучение антипролиферативного действия препаратов показало, что ЭАС СК и СЭА, сочетания СЭА + ЭАС ЛК, СЭА + лаурилсаркозинат натрия замедляли клеточную пролиферацию в 1,2 – 1,4 раза, а сочетание СЭА + ЭАС СК – в 2,1 раза. ЭАС СК и ЭАС ЛК не повлияли на распределение клеток по фазам клеточного цикла, лаурилсаркозинат натрия способствовал задержке клеток в G0/G1-фазе (увеличение количества на 23%) и снижению их количества в G2/M-фазе.

СЭА и его комплексы с солюбилизаторами способствовали задержке клеток в G0/G1-фазе (увеличение количества на 17 – 31%). Комплекс СЭА + ЭАС СК также способствовал увеличению количества клеток в G2/M-фазе (увеличение количества на 29%). При этом под действием СЭА и его комплексов с ЭАС СК, ЭАС ЛК или лаурилсаркозинатом натрия наблюдалось снижение количества клеток в S-фазе в 1,4 – 1,7 раза. Действие комплекса СЭА + ЭАС ЛК вызывало тенденцию аналогичного характера, однако не достигшую статистической значимости, а также снижение количества клеток в G2/M-фазе в 1,6 раза.

Благодаря влиянию на жизнеспособность и пролиферацию клеток, СЭА вызывал снижение количества жизнеспособных клеток в 1,3 раза, ЭАС СК, ЭАС ЛК и лаурилсаркозинат натрия усиливали эффект СЭА в 2,0; 1,8 и 1,2 раза

(в последнем случае статистическая значимость при сравнении с СЭА не достигнута).

ЭАС СК, СЭА, сочетания СЭА с ЭАС СК, ЭАС ЛК или лаурилсаркозинатом натрия повышали уровень митохондриального супероксида в клетках в 1,4 – 1,5 раза. Синергического или дополнительного эффекта при сочетании СЭА с солюбилизаторами не выявлено. Уровень цитоплазматического супероксида был повышен в присутствии всех исследованных препаратов, наиболее выраженно – в присутствии лаурилсаркозината натрия (в 4,9 раза), а также сочетания СЭА + ЭАС ЛК (в 7,4 раза) и СЭА + лаурилсаркозинат натрия (в 6,2 раза). Также в присутствии всех исследованных препаратов, кроме ЭАС ЛК, выявлен повышенный уровень активных форм кислорода, выявляемых ДГР 123 (прежде всего, перекиси водорода и пероксинитрита), наиболее выраженно (в 1,8 раза) – в присутствии лаурилсаркозината натрия и сочетания СЭА с ЭАС СК или лаурилсаркозинатом натрия. Уровень восстановленного глутатиона был снижен (в 1,7 раза) только в присутствии СЭА и имел тенденцию к снижению в присутствии сочетания СЭА + лаурилсаркозинат натрия. В остальных случаях не изменялся или несколько повышался (в 1,2 раза), хотя повышение в большинстве случаев не достигало статистической значимости.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что СЭА и его сочетания с этаноламмонийными солями стеариновой и лауриновой кислоты, а также с лаурилсаркозинатом натрия способствуют некротической и апоптотической гибели опухолевых клеток, торможению клеточной пролиферации при задержке клеток в G0/G1- или G2/M-фазе и снижении в S-фазе, а также повышению в клетках уровня активных форм кислорода. Сочетание СЭА + ЭАС СК, вызвавшее наиболее заметное торможение клеточной пролиферации, также вызывало наиболее выраженное повышение уровня цитоплазматического супероксида.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект М24-038).

ЛИТЕРАТУРА

1. Противоопухолевая активность этаноламидов и диэтаноламидов пальмитиновой и рицинолевой кислоты invitro / Т. И. Терпинская, [и др.] // Биохимия и молекулярная биология. – 2023. – Т. 2. – С. 53–59.

2. Патент № 2412157 C1 Российская Федерация, МПК C07C 231/02, C07C 233/20. Способ получения этаноламидов полиненасыщенных жирных кислот : № 2009134368/04 : заявл. 09.09.2009 : опубл. 20.02.2011 / Касьянов С. П., Латышев Н. А. ; заявитель Учреждение Российской академии наук Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 10 с.

3. Терпинская, Т. И. Влияние солюбилизаторов на растворимость и противоопухолевое действие этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот / Т. И. Терпинская, А. Л. Михальчук // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2025: сб. материалов респ. науч.-практ. конф.

с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рождения академика Ю.М. Островского, 26 июня 2025 г. / редкол.: В. В. Лелевич (отв. ред.), С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая. – Гродно: ГрГМУ, 2025. – С. 294–297.

РОЛЬ КАННАБИНОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ЭФФЕКТЕ ЭТАНОЛАМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Терпинская Т.И.

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Этаноламиды жирных кислот – широко распространенные в живых организмах вещества, обладающие плейотропными биологическими эффектами, в том числе противоопухолевой активностью [1]. В то же время механизмы действия этих соединений на рост опухолевых клеток мало изучены.

Известно, что биологическое действие, в первую очередь, противовоспалительное, наиболее изученного представителя ряда этаноламидов жирных кислот – пальмитоилэтаноламида (ПЭА), может быть опосредовано рецепторами, которые участвуют в реализации эффектов каннабиноидов. Это каннабиноидные рецепторы (Cannabinoid receptors – CBs) CB1 и CB2, рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors – PPARs) α и γ, а также G-белок связанные рецепторы (G protein-coupled receptors – GPRs) GPR18 и GPR55 [1].

Исходя из этого, данные рецепторы можно рассматривать в качестве структур, которые, возможно, опосредуют противоопухолевые эффекты этаноламидов жирных кислот.

Цель данной работы – исследовать роль рецепторов CB1, CB2, PPARα, PPARγ, GPR18 и GPR55 в противоопухолевом эффекте этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислоты.

Для этого изучали влияние ингибиторов указанных рецепторов на противоопухолевое действие этаноламидов жирных кислот.

Материалы и методы. Реактивы: AM 251 (MedChemExpress), AM 630 (Cayman), GW 6471 (MedChemExpress), GW9662 (MedChemExpress), PSB CB5 (MedChemExpress), C39-219 (BLDPharm), 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид (MTT, *Glentham Life Sciences*). ПЭА и стеароилэтаноламид (СЭА), синтезированные по методу, описанному в [1], предоставлены Институтом биоорганической химии в рамках проекта БРФФИ М24-038.

Клетки: глиома С6 (крыса), Hela (цервикальная карцинома, человек) из коллекции Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Беларусь.

Проведение экспериментов: клетки высевали в лунки 96-луночных планшетов в среде ДМЕМ с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков, культивировали 24 ч. Затем вносили АМ 251 (20 нМ), АМ 630 (100 нМ), GW 6471 (1 μМ), GW9662 (10 нМ), PSB CB5 (1 μМ), C39-219 (50 μМ), через 30 мин – ПЭА (500 μМ в опытах с клетками глиомы С6, 250 μМ в опытах с клетками Hela) или СЭА (125 μМ). Помещали планшеты в термостат, через 48 ч оценивали клеточный рост с помощью МТТ-теста.

Результаты. Опыты на клетках глиомы С6 показали, что ингибиторы рецепторов CB1 и CB2, PPAR α и γ, GPR18 и GPR55 (соответственно АМ 251 и АМ 630, GW 6471 и GW9662, PSB CB5 и C39-219) подавляли клеточный рост в 1,2 – 1,5 раза. ПЭА и СЭА подавляли рост клеток в 1,5 и 1,8 раза соответственно. При совместном действии указанных этаноламидов жирных кислот и ингибиторов CB1, CB2, PPARα и PPARγ, GPR18 или GPR55 рецепторов подавление клеточного роста усиливалось еще больше − в 1,2 – 1,3 раза относительно ПЭА, в 1,1 – 1,2 раза относительно СЭА. Эффект комбинаций ПЭА и СЭА с ингибиторами рецепторов во всех случаях превышал эффект ингибиторов рецепторов, рис. 1, а.

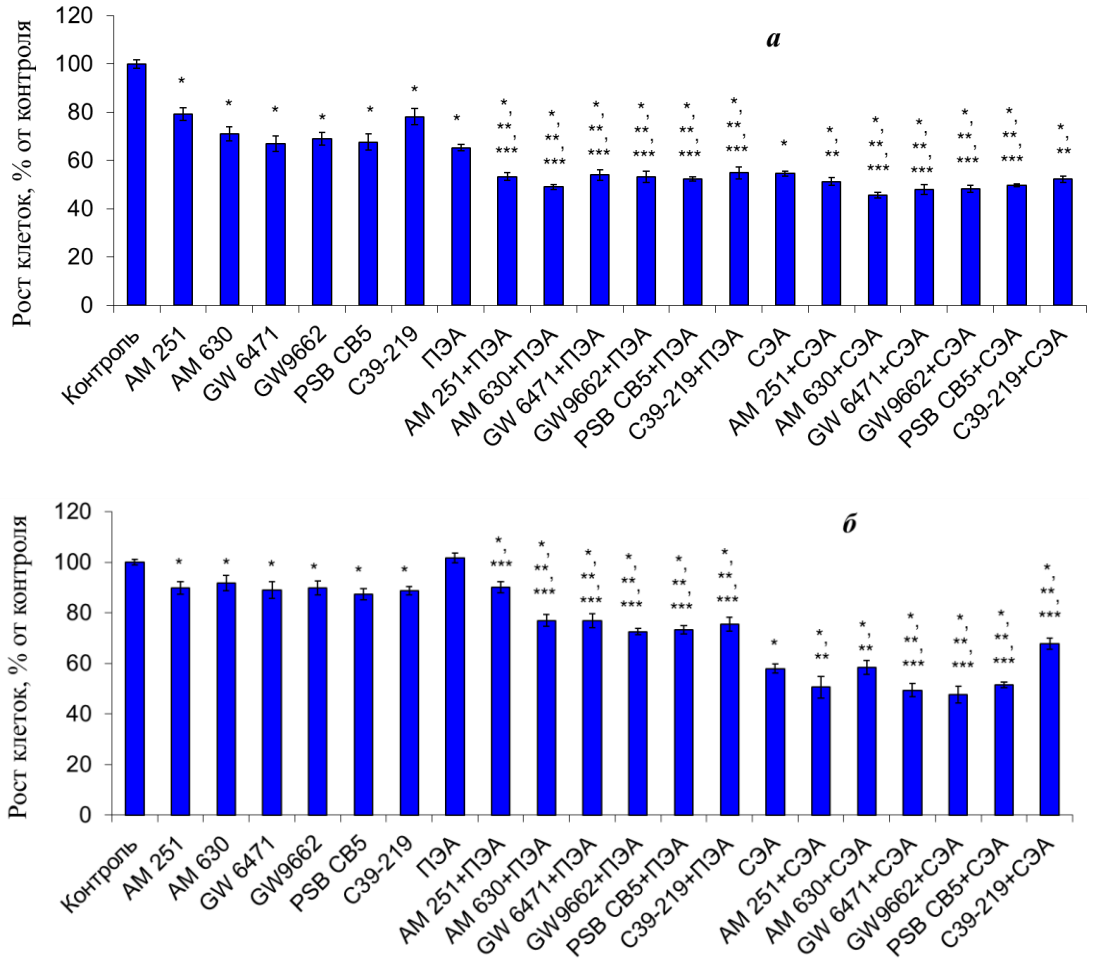


Рисунок 1 – Влияние АМ 251, АМ 630, GW 6471, GW9662, PSB CB5, C39-219, ПЭА, СЭА на рост клеток глиомы С6 (а) и Hela (б) (n = 8); *p < 0,05 при сравнении с контролем; **p < 0,05 при сравнении с ингибиторами рецепторов; ***p < 0,05 при сравнении с ПЭА или СЭА (тест Манна-Уитни)

В опытах на клетках Hela все указанные выше ингибиторы рецепторов подавляли клеточный рост в 1,1 раза. ПЭА не влиял на рост клеток, СЭА – подавлял в 1,7 раза. В присутствии ингибиторов рецепторов эффект ПЭА усилился в 1,2 – 1,4 раза (при этом эффект сочетания ПЭА с АМ 251 не превысил эффект последнего). Эффект СЭА усилился в 1,1 – 1,2 раза в присутствии ингибиторов PPARα, PPARγ и GPR18, не изменился в присутствии ингибиторов CB1 и CB2, снизился при ингибировании только GPR55, рис. 1, б.

Представленные результаты показывают, что ингибиторы рецепторов CB1, CB2, PPARα, PPARγ, GPR18 и GPR55 подавляют клеточный рост. Это позволяет предполагать, что активность данных рецепторов способствует росту/выживанию опухолевых клеток, по крайней мере, глиомы С6 и Hela.

Эффект сочетанного применения ПЭА с указанными ингибиторами рецепторов CB1, CB2, PPARα и γ, GPR18 и GPR55 во всех случаях был более выраженным, чем эффект препаратов, примененных по отдельности (за исключением сочетания ПЭА и ингибитора CB1 (AM251) в опыте с клетками Hela, где эффект был равен эффекту AM251).

Усиление противоопухолевого эффекта при совместном действии ПЭА с ингибиторами рецепторов CB1, CB2, PPARα и γ, GPR18 и GPR55 может указывать на то, что активность данных рецепторов не требуется для противоопухолевого действия ПЭА, и, кроме того, на возможное наличие другой, помимо указанных рецепторов, молекулярной мишени, играющей роль в противоопухолевом действии ПЭА.

Эффекты СЭА при сочетании с ингибиторами исследуемых рецепторов в значительной мере сходны с эффектами ПЭА. Основные отличия – отсутствие усиления эффекта при сочетании с ингибиторами CB1, CB2 (только в клетках Hela) и GPR55. В последнем случае эффект СЭА на клетки Hela даже несколько снизился, хотя не был отменен полностью. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что для эффекта СЭА не требуется активность рецепторов CB1, CB2, PPARα и γ, GPR18, а активность рецептора GPR55 частично отвечает за противоопухолевый эффект СЭА в отношении клеток Hela.

Выводы. Противоопухолевые эффекты этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислоты в отношении клеток глиомы С6 и Hela реализуются независимо от активности рецепторов CB1, CB2, PPARα, PPARγ и GPR18.

Рецептор GPR55 частично отвечает за эффект подавления стеароилэтаноламидом роста клеток Hela, но не участвует в эффекте стеароилэтаноламида на рост клеток глиомы С6, а также в эффекте пальмитоилэтаноламида на рост клеток глиомы С6 и Hela.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект М24-038).

ЛИТЕРАТУРА

1. Терпинская, Т. И. Противоопухолевая активность этаноламидов жирных кислот (обзор литературы) / Т. И. Терпинская // Новости медико-биологических наук. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 99-114.

2. Jakubke, H. D. Aminosäuren, Peptide, Proteine / H. D. Jakubke, H. Jeschkeit. – Weinheim : Verlag Chemie, 1982. – 505 p. – URL: https://doi.org /10.1002/ciuz.19830170209 (date of access: 02.09.2025).

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ПИЩЕВОГО БЕЛКА: ПОИСК НОВЫХ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ

Требух М.Д., Садыкова Э.О.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Введение. Значительный научный интерес в рамках иммунологических исследований пищевой продукции нового вида представляет поиск и валидация новых высокочувствительных биомаркеров, позволяющих повысить прогностическую значимость анализа. В качестве перспективных показателей в настоящее время рассматриваются цитокины, как неспецифические пептидные медиаторы иммунной системы, участвующие в процессах ее активации и межклеточных взаимодействиях клеток, а также в функционировании эффекторных механизмов иммунной реактивности. [1-3].

Цель данного исследования заключалась в поиске новых высокочувствительных биомаркеров в рамках иммунологических исследований пищевой продукции нового вида.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на двух группах крыс: контрольная получала полусинтетический казеиновый рацион, в состав рациона опытной включали исследуемый альтернативный источник пищевого белка. Для анализа цитокинов (GM-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α) сыворотки крови животных использовали панель Bio-Plex Rat Cytokine 12-Plex (платформа xMAP).

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что высокоприоретеными маркерами в контексте аллергической сенсибилизации к альтернативным пищевым белкам являются Th2-цитокины (IL-4, IL-5, IL-13), уровень которых был повышен в опытной группе. Вместе с тем оптимальный набор изучаемых показателей для комплексной оценки потенциальной иммуногенности и аллергенности альтернативных источников пищевого белка, должен включать про- и противовоспалительные цитокины, регуляторы клеточного (Th1) и гуморального (Th2) иммунного ответа.

Выводы. Обоснована целесообразность применения цитокинового профиля в целях оптимизации протокола иммунологических исследований пищевой продукции нового вида.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2025-0005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Недоспасов, С. А. Цитокины - регуляторы иммунитета / С. А. Недоспасов // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. – 2024. – Т. 79, № S2. – С. 16-21. – doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-2S-3.

2. Симбирцев, А. С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии / А. С. Симбирцев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 1. – С. 32-37. – doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37.

3. Development of a multiplexing method for the quantification of “high-risk” host cell lipases in biotherapeutics by Luminex / J. D. Osko, Sh. Rivera, F. Wang, T. Niedringhaus // Analytica Chimica Acta. – 2024. – Vol. 1332. – P. 343349. – doi: 10.1016/j.aca.2024.343349.

ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ АДЕКВАТНЫХ *IN VIVO* МОДЕЛЕЙ ОЦЕНКИ АЛЛЕРГЕННОСТИ И ММУНОТОКСИЧНОСТИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИСТОЧНИКОВ ПИЩЕВОГО БЕЛКА

Требух М.Д., Садыкова Э.О.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Совершенствование научно-исследовательских алгоритмов оценки безопасности альтернативных источников пищевого белка в настоящее время является одним из значимых направлений гигиены питания.

Цель данного исследования заключалась в анализе подходов при разработке адекватных моделей оценки аллергенности и ммунотоксичности альтернативных источников пищевого белка в формате *in vivo*.

Материалы и методы исследования. Проведен поиск, систематизация и анализ научной литературы, сбор информационных и статистических материалов, опубликованных в отечественных и зарубежных научных изданиях, с использованием поисковой системы Академия Google и электронных баз данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, eLIBRARY, преимущественно за последние 12 лет.

Результаты и их обсуждение. Выбор моделей при оценке потенциальной аллергенности пищевой продукции нового вида является ключевой проблемой при планировании, проведении экспериментов и интерпретации результатов. Лимитирующим фактором могут быть отсутствие стандартизации биомодели, высокие стоимость и трудоемкость исследований, кроме того, возникают сложности при экстраполяции экспериментальных данных с лабораторного животного-модели на человека. Наиболее приемлемой в этой связи нам представляется *in vivo* модель системной анафилаксии у крыс линии Вистар при внутрибрюшинной сенсибилизации и внутривенном разрешении модельным пищевым аллергеном, которая включена в стандартные протоколы ряда стран

ЕАЭС оценки безопасности новых источников пищевых веществ, полученных из генетически модифицированных растительных организмов. [1-4].

В эксперименте используют крыс-самцов с целью снижения вариабельности цитокинового профиля. В серии исследований, проведенных на крысах Вистар по изучению иммунного статуса, нами были выявлены определенные половые различия, более выраженные у самок, чем у самцов. [5]. Данное утверждение согласуется с результатами других авторов, свидетельствующих о половых различиях морфо-функциональных особенностей органов иммунной системы. Выявлена связь эстрогена в распространенности аллергических заболеваний и участие в восприимчивости к аллергическим реакциям. Показано, что у самцов отсутствуют выраженные циклические колебания половых гормонов, тогда как у самок фазы эстрального цикла влияют на уровень проаллергических цитокинов – IL-4, IL-5, IL-13 и активность иммунных клеток (тучных и эозинофилов), усиливая Th2-ответ, что усложняет интерпретацию результатов. [6, 7].

Для развития аллергической реакции требуется наличие измененной реактивности – сенсибилизация к определенному аллергену. Сенсибилизация может возникнуть после приема пищи и включает первичное воздействие пищевого белка или его переваренных пептидных фрагментов, которые транспортируются через просвет кишечника для поглощения и представления врожденными иммунными клетками клеткам адаптивной иммунной системы, запуская каскад событий, приводящих к выработке специфического IgE. Повторное воздействие белка-аллергена, который связывает и сшивает FcεRI-связанные IgE на поверхности тучных клеток или базофилов, приводит к реакции дегрануляции и высвобождению ряда медиаторов (гистамин, протеазы, цитокины, лейкотриены и простагландины), отвечающих за симптомы пищевой аллергии. Аллергии IgE опосредованные, классифицируются как реакции гиперчувствительности 1-го типа из-за быстрого воспалительного иммунного ответа при воздействии аллергена. Все эти процессы связаны с повышением синтеза клетками проаллергических цитокинов, или, так называемых, цитокинов иммунного ответа 2 типа: IL-4, IL-5, IL-13. В норме стимуляция развития Th2 ведет к активации гуморального звена иммунитета, без которого невозможно представить нормальное протекание защитных реакций против целого ряда патогенов, однако при аллергии такая активация приобретает черты патологического воспаления [8, 9].

Анализ цитокинового профиля позволяет выявить преобладание Th2 (маркера аллергенности); оценить провоспалительный потенциал (IL-6, TNF-α, IL-1α/β) и др.; определить иммунотоксичность по нарушению баланса цитокинов. Аллергенный потенциал подтверждается, если повышены уровни специфических проаллергических IL-4, IL-5, IL-13, снижены Th1 (IFN-γ и IL-12(p70)). Современные методы позволяют не только выявить поляризацию Th2, что свидетельствует о сенсибилизации и пищевой аллергии, но и определить сопутствующие иммунные реакции Th1, Th-17.

Для исследования ключевых цитокинов существуют различные иммунохимические методы: иммуноферментный (ИФА), радиоимунный,

мультиплексный анализы и др. ИФА это «золотой стандарт» определения, который обладает высокой чувствительностью, специфичностью, хорошей воспроизводимостью. Однако данным методом можно измерить лишь один показатель, что явно недостаточно для характеристики различных иммунных процессов, поскольку невозможно получить объективную картину иммунологичесих изменений в организме, поскольку цитокины имеют множественные и перекрывающиеся функции. Для комплексной оценки цитокиновых маркеров в настоящее время широко используются методы мультиплексного анализа – FAST Quant, Search Light и Luminex, в их основе лежит связывание с моноклональными антителами, фиксированными на поверхности микрочастиц или микрошариков [10-12].

Выводы. Таким образом, в рамках совершенствования подходов к оценке аллергенного потенциала альтернативных источников пищевого белка целесообразно исследовать иммунный статус крыс в эксперименте на модели индуцированного анафилактического шока с использованием расширенного пула изучаемых показателей за счет включения цитокинового профиля. Данный подход позволяет получать сопоставимые результаты исследований и обеспечить последовательную интеграцию данных об аллергенности тех или иных инновационных пищевых белков и их влияния на аллергическую реактивность организма.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2025-0005).

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние лактоферрина и ферментативных гидролизатов белков коровьего и кобыльего молока на анафилактическую чувствительность и цитокиновый профиль крыс / Е. С. Симоненко, С. В. Симоненко, И. В. Гмошинский [и др.] // Вопросы питания. – 2024. – Т. 93, № 2(552). – С. 31-40. – doi: https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-31-40.

2. Smit Joost, J. The use of animal models to discover immunological mechanisms underpinning sensitization to food allergens / J. Joost Smith, M. Noti, L. O'Mahony // Drug Discovery Today: Disease Models. – 2015. – Vol. 17–18. – P. 63-69. – https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2016.09.001.

3. Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения с комбинированными признаками : методические указания 2.3.2.3388-16. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. – 30 с.

4. An Immune System-Modified Rat Model for Human Stem Cell Transplantation Research / X. Yang, J. Zhou, J. He, J. Liu [et al] // Stem Cell Reports. – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 514-521. – https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.06.004.

5. Характеристика иммунного статуса крыс при витаминно-минеральной недостаточности / М. Д. Требух, Э. О. Садыкова, А. К. Голомидова [и др.] // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 6. – С. 36-41.

6. Control of immunity and allergy by steroid hormones / K. Ikuta, A. Ejima, Sh. Abe, A. Shimba // Allergology International. – 2022. – Vol. 71, No. 4. – P. 432-436. – doi: 10.1016/j.alit.2022.07.006.

7. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: Effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy / Z. Fan, H. Che, S. Yang, C. Chen // Allergologia et Immunopathologia. – 2019. – Vol. 47, № 5. – P. 506-512. – https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.03.001.

8. Childhood allergy and anxiety/depression in early adulthood: A longitudinal study in the ALSPAC birth cohort / S. J. Fairweather, G. Hammerton, L. Paternoster [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2025. – Vol. 124. – P. 226-236. – doi: 10.1016/j.bbi.2024.11.029.

9. Feeding Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid during Suckling and Weaning Contributes to Oral Tolerance Development by Beneficially Modulating the Intestinal Cytokine and Immunoglobulin Levels in an Allergy-Prone Brown Norway Rat Model / R. Wang, D. Patel, S. Goruk [et al.] // Journal of Nutrition. – 2024. – Vol. 154, No. 12. – P. 3790-3802. – doi: 10.1016/j.tjnut.2024.10.021.

10. Development of a multiplexing method for the quantification of “high-risk” host cell lipases in biotherapeutics by Luminex / J. D. Osko, Sh. Rivera, F. Wang, T. Niedringhaus // Analytica Chimica Acta. – 2024. – Vol. 1332. – P. 343349. – doi: 10.1016/j.aca.2024.343349.

11. Арсентьева, Н. А. Методические сложности при определении содержания некоторых цитокинов в периферической крови практически здоровых лиц / Н. А. Арсентьева, А. А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 763-774. – doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-763-774.

12. Are blood cytokines reliable biomarkers of allergic disease diagnosis and treatment responses? / S. Radonjic-Hoesli, N. Pavlov, H. U. Simon, D. Simon // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2022. – Vol. 150, № 2. – P. 251-258. – doi: 10.1016/j.jaci.2022.06.008.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЗИДОВУДИН (AZT), МЕЛАСОН (МЕЛАТОНИН) И ГЕПТРАЛ (SAME) НА СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Филина Н.И.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Актуальность. Совокупность невропатологических, поведенческих, когнитивных и двигательных симптомов, возникающих в результате ВИЧ-инфекции в ЦНС, известны как нейроСПИД, и, к сожалению, эти симптомы

сохраняются, несмотря на полное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что дофамин и норадреналин участвуют в невропатогенезе ВИЧ. В то же время очень скудны исследования о влиянии антиретровирусных препаратов (АРВП) на обмен моноаминов [1].

АРВП зидовудин (AZT), нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ), показывает широкий спектр эффектов и показан для лечения не только ВИЧ-инфекции. Вместе с тем, АРВП вызывают различные нейропсихиатрические осложнения [2].

Способность S-аденозил-L-метионина (SAMe) и мелатонина (MT) действовать как нейропротекторы открывает возможности для изучения этих молекул в качестве средств лечения патологий, вызванных АРВП [4]. Сообщается об использовании мелатонина в лечении ряда нейродегенеративных заболеваний, что связано с плейотропным действием, проявляемым данной молекулой [3]. Данные о воздействии MT и SAMe на показатели функционирования дофаминергической и норадренергической нейромедиаторных при применении НИОТ в ЦНС отсутствуют.

Цель данной работы сравнить уровни дофамина (ДА) и норадреналина (НА), а также их предшественников и метаболитов в стриатуме, коре ГМ (лобная и височная доли, включая гиппокамп) и стволе (мост и средний мозг) при воздействии лекарственного средства зидовудин (AZT), а также комбинаций «AZT+меласон (мелатонин)» и «AZT+гептрал (SAMe)» для оценки возможного корригирующего эффекта мелатонина и SAMe в условиях эксперимента.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 28 белых беспородных крысах-самцах массой 200-240 г, содержавшихся на стандартном рационе вивария без ограничения доступа к воде. Крысы были разделены на 4 группы: контрольную и три опытные по 7 особей в каждой группе. Все препараты вводили внутрижелудочно (в/ж) через зонд в суспензии на 0,9% растворе натрия хлорида. Животные 1-й группы получали AZT в дозе 100 мг/кг/сутки 21 сутки («AZT»). Животным 2-й группы на фоне 21-суточного применения AZT (100 мг/кг/сутки) в течение 14 суток вводили мелатонин (3 мг/кг/сутки), начиная с 8-го дня применения AZT («AZT+MT»). Животные 3-й группы («AZT + SAM») на фоне AZT вводили SAM (100 мг/кг/сут), начиная с 8-х суток применения AZT. Контрольные животные получали в/ж эквиобъемное количество 0,9 % раствора натрия хлорида. За 12 часов до забоя животных лишали пищи с сохранением воды в качестве источника питья. Все манипуляции выполнены в соответствии с Хельсинкской Декларацией о гуманном обращении с животными.

Определение свободных аминокислот проводили с помощью обращеннофазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Все показатели выражали в виде среднего и стандартной ошибки среднего. Достоверно значимыми различия между группами считали при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что введение непосредственно AZT, а также совместное применение AZT, мелатонина и SAMe приводит к региональным изменениям активности ДА и НА.

В стволе головного мозга животных группы «AZT» регистрировалось снижение на 23 %, $p < 0,05$ в сравнении с контролем концентрации ДА, которая при совместном введении AZT и SAM нормализовалась до контрольных значений. При этом содержание основного продукта метаболизма дофамина (ГВК) в этой группе было повышено на 37 %.

В стриатуме в группе «AZT» установлено снижение концентрации дофамина на 28 % ($p < 0,05$) при незначительном увеличении содержания ГВК. У животных группы «AZT + SAM» значения концентраций самого нейромедиатора и его метаболита (3,4-ДОФУК) были близки к таковым в контрольной группе. Неизменное в сравнении с контролем и группой «AZT» содержание 3-метокситирамина на фоне возросшего уровня ГВК (на 45 %, $p < 0,05$) может указывать на усиление метилирования внеклеточной 3,4-ДОФУК с активацией катехол-О-метилтрансферазы при комбинированном воздействии AZT и SAM.

Уровень дофамина близок к контрольным значениям в коре ГМ крыс в группах «AZT» и «AZT + SAM».

В стриатуме и стволе головного мозга животных группы «AZT» регистрировалось снижение в сравнении с контролем концентрации дофамина (на 27 % и 23 % соответственно, $p < 0,05$), которая при совместном введении AZT и МТ достигла контрольных значений. При этом содержание ГВК в группе «AZT+МТ» было снижено на 37 % по отношению к контролю в стволе; в стриатуме этот же показатель превышает контрольный на 41 % ($p < 0,05$). В стволе метаболический индекс дофамина (ГВК/ДА) в группе «AZT+МТ» снизился до 0,74±0,11 в сравнении с контрольным значением – 1,16±0,12 ($p < 0,05$), что свидетельствует об ингибировании обратного захвата дофамина пресинаптическими нейронами. В коре больших полушарий ГМ крыс значение метаболического индекса дофамина уменьшилось в группе «AZT+МТ» в сравнении с контролем и группой «AZT» в среднем в 3,5 раза ($p < 0,05$), при этом уровень самого нейромедиатора не изменялся существенно.

В стволе, стриатуме и коре ГМ крыс не наблюдалось существенного изменения концентрации норадреналина в группе «AZT» в сравнении с контролем, но отмечено снижение в группах и «AZT + SAM» в сравнении с «AZT» и контролем. В стриатуме в группе «AZT + SAM» содержание НА уменьшилось в 2 раза в сравнении с контролем и в 3 раза в сравнении с группой «AZT» $p<0,05$. Для получения полной картины определили уровень метокси-4-гидроксифенилгликоля (основной метаболит НА в ГМ). Установлено

достоверное снижение концентрации МГФГ на 33%, 44%, 22%, $p<0,05$ в группе «AZT + SAM» в сравнении с «AZT» в коре ГМ, стриатуме, стволе соответственно. Снижение концентрации МГФГ во всех представленных отделах в группе «AZT+MT» в среднем на 30% ($p<0,05$) в сравнении с «AZT» и контролем. При этом содержание норадреналина в опытной группе «AZT+MT» существенно не изменялось в сравнении с «AZT» и контролем, что может свидетельствовать об усилении норадреналинового пути при совместном использовании зидовудина и мелатонина.

Выводы. Эффект АРВП зидовудин в большей степени проявляется на функционировании дофаминергической нейромедиаторной системы стриатума и ствола головного мозга крыс. Применение SAM и MT на фоне AZT приводит к нормализации уровня дофамина в стриатуме и стволе головного мозга крыс, что свидетельствует о корригирующем эффекте препаратов в отношении дофаминергической нейромедиаторной системы. Совместное воздействие AZT и MT способствует повышению оборота норадреналина во всех изученных отделах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dopamine Levels Induced by Substance Abuse Alter Efficacy of Maraviroc and Expression of CCR5 Conformations on Myeloid Cells: Implications for NeuroHIV / S. M. Matt, E. A. Nickoloff-Bybel, Y. Rong [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 663061. – doi: 10.3389/fimmu.2021.663061.
2. Abers, M. S. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antiretroviral Drugs / M. S. Abers, W. X. Shandera, J. S. Kass // CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 131-145. – doi: 10.1007/s40263-013-0132-4.
3. Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders / L. M. Melhuish Beaupre, G. M. Brown, V. F. Gonçalves, J. L. Kennedy // Transl. psychiatry. − 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 339.
4. Combination of antiretroviral drugs zidovudine and efavirenz impairs tumor growths in a mouse model of cancer / M. A. Schneider, P. A. Clavien, P. Borger [et al.] // Viruses. – 2021. – Vol. 13, No. 12. – doi: 10.3390/v13122396.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА НА ПАРАМЕТРЫ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Ходосовский М.Н., Курбат М.Н., Гуляй И.Э., Филистович Т.И.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Сердечнососудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире [1]. Инфаркт миокарда (ИМ), известный как сердечный приступ, из-за недостатка поступления кислорода вызывает некроз

кардиомиоцитов, что приводит к образованию рубца, снижению сократимости сердца и сердечной недостаточности [2]. Быстрое восстановление кровотока в ишемизированном миокарде может ограничить размер инфаркта, но также имеет неблагоприятные последствия, вызывая серьезное повреждение, связанное с реперфузионным синдромом [3]. Постишемическое повреждение миокарда может быть вызвано непосредственно ишемией из-за разрыва атеросклеротической бляшки, что вызывает коронарный тромбоз (тип I), или вторично из-за ишемии, вызванной дисбалансом между поступлением и потребностью миокарда в кислороде – ишемия нагрузки (тип II) [4,5]. Патофизиологические пути ишемического повреждения миокарда прямо или косвенно связаны с окислительным стрессом, который обладает прямым и косвенным цитотоксическим действием на миокард, что требует поиска эффективных методов его коррекции.

Цель исследования – оценить состояние показателей прооксидантно-антиоксидантной системы у крыс с острой ишемией миокарда.

Материал и методы исследования. Эксперименты выполнены на 20 белых крысах-самцах массой 280-300 г, выдержанных не менее 2 недель в стандартных условиях вивария. Животных разделили на 2 группы: 1-я (n=10) – контрольная, 2-я (n=10) – острая ишемия миокарда (ОИМ). Острую ишемию сердца вызывали модифицированным изадрин-питуитриновым методом [3], в котором вместо питуитрина использовали вазопрессин в дозе, близкой по питуитриновому эффекту. Последний вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 1,6 мкг/кг. Через 15 мин после введения вазопрессина подкожно вводили изопреналин (35 мг/кг). Через 6 ч введение изопреналина повторяли. Через 9 дней после последнего введения изопреналина осуществляли забор смешанной венозной крови и тканей сердца для оценки параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса (диеновые конъюгаты (ДК), триеновые конъюгаты (ТК), малоновый диальдегид (МДА), концентрацию α-токоферола, ретинола, коэнзима Q10, восстановленного глутатиона (GSH), активность каталазы).

Результаты. Установлено, что у животных с ОИМ наблюдается снижение в плазме крови концентрации α-токоферола на 46,2% ($p<0,001$), ретинола – на 38,8% ($p<0,01$), коэнзима Q10 – на 35,2% ($p<0,01$); содержания GSH в эритроцитах – на 10,5% ($p<0,05$) по отношению к контролю. Выявлено повышение активности каталазы в эритроцитах и тканях сердца после ОИМ по отношению к контролю на 53,9% ($p<0,001$) и 38,7% ($p<0,05$) соответственно. Снижение концентрации α-токоферола, содержания GSH и ретинола указывает на истощение структурных антиоксидантов у крыс с ОИМ, тогда как повышение активности каталазы может свидетельствовать о росте процессов пероксидации в сердце. Действительно выявлено, что в конце эксперимента у крыс с ОИМ содержание ДК и ТК в плазме крови повысилось по отношению к контрольной группе на 139,8% ($p<0,001$) и 39,1% ($p<0,05$) соответственно. Содержание ДК в эритроцитах опытной группы выросло на 122,8% ($p<0,001$), а ТК – на 94,7% ($p<0,001$) по отношению к контрольным животным. Также у крыс с ОИМ в плазме крови увеличился уровень МДА на 113,3% ($p<0,001$).

Кроме того, снижение коэнзима Q10 может свидетельствовать сохраняющемся энергодефиците в миокарде после моделирования ОИМ.

Выводы. При моделировании острой ишемии миокарда у крыс наблюдается снижение ряда структурных антиоксидантов: α-токоферола на 46,2% ($p<0,001$), ретинола – на 38,8% ($p<0,01$), коэнзима Q10 – на 35,2% ($p<0,01$); содержания GSH – на 10,5% ($p<0,05$). Повышение активности каталазы в тканях сердца по отношению к контролю на 38,7% ($p<0,05$) свидетельствует о росте процессов пероксидации в сердце после ОИМ. Данные изменения сопровождаются повышением содержания продуктов перекисного окисления липидов (ДК, ТК и МДА), что указывает на тяжеле нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс при моделировании острой ишемии миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk / M. Vaduganathan, G. A. Mensah, Ju. V. Turco [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2022. – Vol. 80, № 25. – P. 2361-2371.

2. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 18. – P. 2231-2264.

3. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review) / J. He, D. Liu, L. Zhao [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 430.

4. Chapman, A. R. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice / A. R. Chapman, P. D. Adamson, N. L. Mills // Heart. – 2017. – Vol. 103. – P. 10–18.

5. Myocardial infarction classification and its implications on measures of cardiovascular outcomes, quality, and racial/ethnic disparities / A. L. Hilliard, D. E. Winchester, T. D. Russell, R. D. Hilliard // Clinical Cardiology. – 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 1076-1083.

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ТРИПТОФАНА И ЦИНКА ДИАСПАРТАТА НА ФОРМИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО ФОНДА МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА ТОНКОГО КИШЕЧНИКА И ТКАНИ ПЕЧЕНИ

Шейбак В.М., Николаева И.В., Смирнов В.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Ось кишечник-печень – это сложная система взаимодействия между микробиомом кишечника, кишечным барьером и печенью. Термин «ось кишечник-печень» отражает совокупность влияния микробных компонентов и метаболитов, генерируемых кишечной микробиотой, состояния

проницаемости кишечного барьера и возможной бактериальной транслокации на метаболизм в печени. Центральным элементом этой оси является кровь портальной вены, которая несет питательные вещества, абсорбируемые в кишечнике, микробные метаболиты в печень [1].

Энтеральное введение триптофана, незаменимой аминокислоты, лимитирующей многие жизненноважные процессы в организме, способствует развитию кишечника; ингибирует старение клеток кишечника. Однако, чрезмерные концентрации этой аминокислоты в желудочно-кишечном тракте могут негативно влиять на морфологию кишечника и проницаемость кишечного барьера [2]. В клетках организма триптофан: 1) используется для синтеза пептидов; 2) превращается в амины, содержащие индольное кольцо (т.е. серотонин, мелатонин, N-ацетил-5-НТ); 3) метаболизируется по кинурениновому пути. Небольшая часть триптофана (примерно 5% от того, что не используется для синтеза белка) превращается в серотонин (5-НТ). Более 90% 5-НТ продуцируется в кишечном тракте энтерохромаффинными клетками ферментом триптофангидроксилазой 1 (TPH1), оставшиеся 10% образуются в нейронах ЦНС [3]. Серотонин – это нейромедиатор, который регулирует перистальтику и секрецию в кишечнике и играет важную роль в ЦНС, контролируя настроение и физиологическую активность, включая сон и аппетит [2 ,3]. Примерно 90% триптофана катаболизируется в печени по кинурениновому пути, где локализован ключевой фермент триптофан-2,3-диоксигеназа. Далее кинуренин катаболизируется до двух провоспалительных нейроактивных медиаторов - кинуреновой и хинолиновой кислот. Хинолиновая кислота далее катаболизируется в ниацин и $НАД^+$. Ароматические аминокислоты ослабляют воспаление кишечника путем активации кальций-чувствительного рецептора (CaSR) [4].

Эффективность неорганических и органических соединений цинка при нарушениях функции кишечника тесно связана с его способностью модулировать кишечную микробиоту, увеличивая пролиферацию полезных бактерий и выработку бутирата, снижать количество патогенов и [5].

Таким образом, **целью** работы явилось изучение модуляции триптофаном и/или цинком метаболических процессов, происходящих в микробно-тканевом комплексе (МТК) кишечника, морфологию кишечника и влияние этих нутриентов на концентрации свободных аминокислот в печени.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на крысах-самках с массой 160-190 г. В течении 10 дней ежедневно вводили триптофан внутрижелудочно, в дозе 40 мг/кг массы. Вторая группа получала композицию, состоящую из триптофана в дозе 40 мг/кг и цинка диаспартата в дозе 25 мг/кг массы. Для комплексной оценки использовали асептически выделенный МТК тонкого кишечника, а также образцы печени. Определение свободных аминокислот производили методом ВЭЖХ. Морфологические исследования проводили в парафиновых срезах, окрашенных гемотоксилин-эозином и по Шабадаш. В муциновом слое определяли содержание: бифидобактерий, лактобацилл, бактерий группы кишечной палочки.

Результаты и их обсуждение. У животных, получавших триптофан структура тощей кишки не отличалась от контрольной, как и содержание гликопротеинов в поверхностной слизи, а также наполненность бокаловидных клеток крипт. Вместе с тем, после внутрижелудочного поступления триптофана снижается толщина слизистой и высота ворсинок. Совместное введение цинка и диспартата и триптофана также не выявило существенных различий по сравнению с образцами от контрольных животных. Проведенный бактериологический анализ не выявил значимых количественных изменений микробиоты в пристеночном муцине тонкого кишечника.

Однако, внутрижелудочное введение триптофана в течении 10 суток снижает суммарное количество азот-содержащих метаболитов аминокислот (на 19%) в МТК тонкого кишечника. Ниже контрольных значений регистрировали уровни ß-аминомасляной (на 37%) и α-аминомасляной кислот (на 46%). Одновременно регистрировали увеличение концентрации глутатиона. Совместное курсовое введение триптофана и цинка диаспартата в еще большей стпени вызывает снижение общего количества азот-содержащих производных и метаболитов (на 22%, с до 7915±331 нмоль/г). Наиболее выраженные изменения наблюдали в отношении концентраций таурина (на 29%), орнитина (на 20%), а также 3-метилгистидина (на 53%). Одновременно происходило уменьшение концентрации ключевого для клеток кишечника субстрата - глутамата (с 1498±71 до 1260±70 нмоль/г). В аминокислотном фонде МТК тонкого кишечника снижаются метаболические соотношения, контролирующие транссульфирование: метионин/цистатионин и серин/цистатионин (на 28 и 29%, соответственно). Одновременно выше контрольных значений (на 24%) было соотношение аргинин/орнитин, обусловленое снижением концентрации орнитина (на 20%), а также глутамин/глутамат (на 11%), за счет падения уровня глутамата (на 16%). В сравнении с группой животных, получавших триптофан, дополнительное включение цинка диаспартата статистически значимо снижало содержание α-аминоадипиновой кислоты (на 47%) и 3-метилгистидина (на 54%).

В печени крыс, получавших триптофан выявлено увеличение концентраций триптофана (на 28%), глутамата (на 13%), гистидина (на 28%), орнитина (на 18%) и α-аминоадипиновой кислоты (на 58%). Одновременно были снижены уровни глицина (на 20%), изолейцина (на 16%), этаноламина (на 19%) и ß-аминомасляной кислоты (на 41%). Совместное курсовое введение триптофана и цинка диаспартата приводит к обеднению фонда протеиногенных аминокислот в печени (на 10%) за счет снижения общего количества АРУЦ (на 15%) и заменимых аминокислот (на 11%). Одновременно общее количество азот-содержащих производных и метаболитов было повышено (на 35%). Анализ индивидуальных концентраций показал уменьшение концентраций изолейцина (на 22%), лейцина (на 15%), метионина (на 36%), глутамина (на 13%), цитруллина (на 35%), этаноламина (на 43%), α-аминомасляной (на 61%) и ß-аминомасляной кислот (на 45%), ß-аланина (на 26%). При этом сохранялись повышенными концентрации аргинина (на 66 %), гистидина (на 40%), триптофана (на 27 %), орнитина (на 17 %), α-аминоадипиновой кислоты (на 85%), а также глутатиона (на 58%). По сравнению с группой животных,

получавших триптофан, регистрировали снижение суммы ароматических аминокислот (на 15 %), а также индивидуальных концентраций метионина (на 29 %), глутамина (на 16%), глицина (на 20%), этаноламина (на 43 %), 3-метилгистидина (на 60 %), ß-аланина (на 22 %) α-аминомасляной кислоты (на 49 %). Проведенный корреляционный анализ между МТК тонкого кишечника и печени в группе животных, получавших триптофан, выявил 14 корреляционных связей (из которых положительных – 6, отрицательных - 8. После введения триптофана совместно с цинка диаспартатом количество корреляций снижается (в 2,3 раза). При этом следует отметить сохранение корреляции треонин-цитруллин, которая регистрируется в обоих опытных группах.

Выводы. 1. Тонкий кишечник является основным локусом абсорбции аминокислот и микроэлементов, что подтверждает быстрое уменьшение содержания свободных аминокислот в МТК. 2. Присутствующая в тонком кишечнике микрофлора активно утилизирует поступающие в просвет аминокислоты. 3. Уменьшение концентраций протеиногенных аминокислот в печени после совместного введения цинка диаспартата и триптофана может свидетельствовать о стимулирующем действии композиции на биосинтез белка, в которой именно включение цинка диаспартата имеет ключевое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Review Article: The Gut Microbiome as a Therapeutic Target in the Pathogenesis and Treatment of Chronic Liver Disease / C. A. Woodhouse, V. C. Patel, A. Singanayagam, D. L. Shawcross // Aliment Pharmacol Ther. – 2018. – Vol. 47, № 2. – P. 192-216.

2. Dietary L-Tryptophan modulates the structural and functional composition of the intestinal microbiome in weaned piglets / H. Liang, Z. Dai, L. Liu [et al.] // Front Microbiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1736.

3. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells / C. S. Reigstad, C. E. Salmonson, J. F. Rainey [et al.] // Faseb J. – 2015. – Vol. 29, № 4. – P.1395-1403.

4. Grifka-Walk, H. M. Amino Acid Trp: The Far Out Impacts of Host and Commensal Tryptophan Metabolism / H. M. Grifka-Walk, B. R. Jenkins, D. J. Kominsky // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 653208

5. The effects of dietary supplementation with porous zinc oxide on growth performance, intestinal microbiota, morphology, and permeability in weaned piglets / P. Peng, J. Chen, K. Yao [et al.] // Anim. Sci. J. – 2019. – Vol. 90, № 9. – P. 1220-1228.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА РЕСВЕРАТРОЛА И L-КАРНИТИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ DBA/2J, РЕЗИСТЕНТНЫХ К РАЗВИТИЮ ОЖИРЕНИЯ

Шипелин В.А., Трусов Н.В., Гмошинский И.В.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Ожирение и связанные с ним метаболические нарушения являются глобальной проблемой здравоохранения. Наряду с диетотерапией и физической активностью, перспективным считается применение специализированной пищевой продукции или биологически активных добавок к пище, содержащих в своём составе минорные биологически активные вещества (БАВ) пищи, такие как ресвератрол и l-карнитин [3,12]. Предполагается, что эти вещества с различными мишенями действия способны модулировать метаболические пути и энергетический обмен, снижать окислительный стресс и воспаление [5,6,10]. Однако эффективность комплексного применения ресвератрола и l-карнитина остаётся недостаточно изученной, в особенности, при генетически обусловленной предрасположенности или, напротив, резистентности к развитию алиментарного ожирения. Большинство исследований выполнено на животных, чувствительных к развитию диет-индуцированного ожирения, тогда как механизмы, позволяющие некоторым видам животных проявлять метаболическую стабильность на фоне высококалорийных рационов, практически не изучены. Мыши линии DBA/2J демонстрируют врождённую устойчивость к набору массы тела и развитию жировой ткани при употреблении высокоуглеводной высокожировой диеты [2], что делает их перспективной моделью для выявления компенсаторных механизмов и оценки влияния БАВ пищи при отсутствии фенотипа ожирения.

Цель. Анализ полнотранскриптомного профиля печени мышей DBA/2J, получавших комплекс ресвератрола и l-карнитина (КРК) в составе стандартного (СР) или высокоуглеводного высокожирового рациона (ВУВЖР, 30% жира, 20% фруктозы вместо воды).

Материалы и методы исследования. 6 групп мышей-самцов (n=6) в течение 64 суток получали СР или ВУВЖР, а также эти же рационы с низкой (КРКн – 25+300 мг/кг массы тела ресвератрола и l-карнитина, соответственно) или высокой (КРКв – 50+600 мг/кг массы тела) дозой КРК. Дифференциальную экспрессию (ДЭ) генов в печени оценивали методом полнотранскриптомного профилирования на ДНК-микрочипах (27122 гена). Идентификацию метаболических путей (KEGG) проводили в среде R. Статистическую обработку выполняли с использованием Т-теста с множественной коррекцией Benjamini-Hochberg.

Результаты и их обсуждение. Потребление ВУВЖР не привело к увеличению массы тела мышей, но привело к ДЭ 471 гена (1,7%). У животных, получавших КРКн+СР и КРКв+СР, ДЭ составила 170 (0,6%) и 294

(1,1%) генов соответственно, а на фоне ВУВЖР – 109 (0,4%) и 223 (0,8%) генов. Выявлена разнонаправленная ДЭ в ответ на ВУВЖР и на обе дозы КРК+ВУВЖР для генов иммунного распознавания и функции жирозапасающих клеток: *Ccl24*, *Fabp7*, *Cd74*, *H2-Ab1*, *Igfbp6*, *Srebf1* (при ВУВЖР экспрессия снижалась, при добавлении КРК – восстанавливалась). Белок CD74 необходим для презентации антигенов макрофагами Т-лимфоцитам, его экспрессия связана с развитием стеатоза печени [8]. *H2-Ab1* кодирует антиген главного комплекса гистосовместимости, участвующий в презентации антигенов макрофагами Т-лимфоцитам в ходе вызванного ожирением воспаления [11]. Напротив, для группы генов, включающей *Ppard, Irs-1, Tsku, Cyp26b1, Il1r1, Per1, Rgs16, Klf9, Lpin1*, наблюдалась однонаправленная ДЭ на ВУВЖР и на КРК в составе СР, что свидетельствует о сходном гиполипидемическом эффекте. *Ppard* – ген ядерного рецептора, способствующего усилению β-окисления жирных кислот и предотвращающего развитие инсулинорезистентности [9,12]. *Irs1* является одним из основных звеньев инсулинового сигналинга, ингибирующего развитие диет-индуцированного ожирения [7]. Интересно, что у мышей DBA/2J знак ДЭ многих генов в ответ на ВУВЖР был противоположен наблюдаемому у ранее изученных линий, предрасположенных к ожирению (крысы Zucker, Wistar) [1,2,4]. Это подтверждает наличие компенсаторных механизмов, активируемых избытком жира и фруктозы. Анализ метаболических путей показал, что ВУВЖР активирует пути биосинтеза стероидов (mmu00100), обмена арахидоновой (mmu00590) и линолевой (mmu00591) кислот, Jak-STAT сигналинг (mmu04630). Комплекс КРК, особенно в высокой дозе, модулировал пути обмена ретиноидов (mmu00830), PPAR-сигналинга (mmu03320), презентации антигенов (mmu04612), восстанавливая нарушения, вызванные ВУВЖР. Данный результат качественно согласуется с полученными ранее на альтернативных мышиных и крысиных моделях [2].

Выводы. Мыши DBA/2J имеют врождённые механизмы компенсации метаболических нарушений, вызванных избытком жира и фруктозы, что проявляется в противоположной направленности ДЭ генов по сравнению с чувствительными к развитию ожирения линиями. Комплекс ресвератрола и l-карнитина оказывает разнонаправленное и, в целом, нормализующее влияние на транскриптом печени, модулируя метаболические пути PPAR, ретиноидов и иммунного ответа. Полученные данные целесообразно учитывать при трансляции результатов доклинических исследований в практику персонализированной диетотерапии ожирения.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2025-0014).

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние гиперкалорийного рациона и кверцетина на полно-транскриптомный профиль ткани печени крыс линии Zucker-LEPRfa /

Н. В. Трусов, С. А. Апрятин, А. Ю. Горбачев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 6. – С. 371–382.

2. Сравнительная оценка влияния ресвератрола и карнитина на полнотранскриптомный профиль ткани печени мышей с различной предрасположенностью к развитию алиментарного ожирения / Н. В. Трусов, С. А. Апрятин, А. Н. Тимонин [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2021. – № 54. – С. 83–115.

3. Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины / В. А. Тутельян, Т. Л. Киселёва, А. А. Кочеткова [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т. 84, № 4. – С. 46–60.

4. Comparative whole transcriptome profiling of liver tissue from Wistar rats fed with diets containing different amounts of fat, fructose, and cholesterol / S. A. Apryatin, N. V. Trusov, A. Yu. Gorbachev [et al.] // Biochemistry (Moscow). – 2019. – Vol. 84, № 9. – P. 1093–1106.

5. Borra, M. T. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol / B. C. Smith, J. M. Denu // Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280, № 17. – P. 17187–17195.

6. SIRT1 Activation by resveratrol alleviates cardiac dysfunction via mitochondrial regulation in diabetic cardiomyopathy mice / S. Ma, J. Feng, R. Zhang [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. – Vol. 2017. – P. 4602715.

7. Insulin receptor substrate-1 inhibits high-fat diet-induced obesity by browning of white adipose tissue through miR-503 / X. F. Man, N. Hu, S. W. Tan [et al.] // FASEB Journal. – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. 12308–12323.

8. Role of antigen presenting cell invariant chain in the development of hepatic steatosis in mouse model / A. Mishra, S. Iyer, A. Kesarwani [et al.] // Experimental Cell Research. – 2016. – Vol. 346, № 2. – P. 188–197.

9. Integrative and systemic approaches for evaluating PPARβ/δ (PPARD) function / V. A. Narkar, M. Downes, R. T. Yu [et al.] // Nuclear Receptor Signaling. – 2015. – Vol. 13. – P. E001.

10. Modulation of tissue fatty acids by L-carnitine attenuates metabolic syndrome in diet-induced obese rats / S. K. Panchal, H. Poudyal, L. C. Ward [et al.] // Food & Function. – 2015. – Vol. 6, № 8. – P. 2496-2506.

11. Adipose tissue dendritic cell signals are required to maintain T cell homeostasis and obesity-induced expansion / C. E. Porsche, J. B. Delproposto, E. Patrick [et al.] // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2020. – Vol. 505. – P. 110740.

12. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) β/δ agonist GW501516 inhibits IL-6-induced signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation and insulin resistance in human liver cells / L. Serrano-Marco, E. Barroso, I. El Kochairi [et al.] // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, № 3. – P. 743–751.

13. Sun, N. N. Natural Dietary and Herbal Products in Anti-Obesity Treatment / N. N. Sun, T. Y. Wu, C. F. Chau // Molecules. – 2016. – Vol. 21, № 10. – P. 1351.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЭТАНОЛА И ОКИСЛЕНИИ АЦЕТАЛЬДЕГИДА, В ДОРСОЛАТЕРАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ И ПРИЛЕЖАЩЕМ ЯДРЕ У ЛИЦ С РАССТРОЙСТВАМИ УПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

Шляхтун А.Г.[1], Полубок В.Ч. [1], Павлюковец А.Ю. [1,2], Радута Е.Ф. [1], Мотылевич Ж.В. [1]

[1]Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси
[2]Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Расстройство, связанное с употреблением алкоголя (alcohol use disorder, AUD), остаётся одной из наиболее острых проблем современного общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, алкоголь ежегодно становится причиной около 3 миллионов смертей в мире, что превышает показатели смертности от туберкулёза, ВИЧ/СПИДа и сахарного диабета.

Одним из ключевых направлений в понимании нейробиологических основ AUD является исследование метаболизма этанола непосредственно в ткани головного мозга. В мозге этанол окисляется преимущественно двумя ферментами – цитохромом *CYP2E1* и каталазой (*CAT*). Образующийся ацетальдегид далее окисляется альдегиддегидрогеназами (*ALDH*) до ацетата. Хроническое воздействие этанола вызывает сложные молекулярно-клеточные адаптации в головном мозге, однако вклад локального метаболизма алкоголя и ацетальдегида в эти изменения остаётся малоизученным.

В этой связи, **цель** настоящего исследования – анализ экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме этанола и окислении ацетальдегида, в дорсолатеральной префронтальной коре и прилежащем ядре у лиц с *AUD*.

Материалы и методы исследования. Использованы данные РНК-секвенирования GSE253155 из репозитория GEO [1]. Исследование включало образцы прилежащего ядра (*nucleus accumbens*, NAc) и дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC), полученные *post mortem* от 114 человек, у 58 из которых был поставлен диагноз AUD в соответствии с DSM-5. В анамнезе у лиц контрольной группы не было симптомов AUD, а содержание этанола в крови на момент смерти было <0,6 ‰.

Дифференциальную экспрессию оценивали с помощью пакета DESeq2 v. 1.50.2 в среде R. Нормализация данных проводилась методом оценки размерных факторов. Статистическая модель включала фактор диагноза (здоровые *vs* AUD), а также ковариаты пола и возраста. Значения *p* были скорректированы на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга. Гены считались значимо дифференциально экспрессированными при p_{adj} <0,05.

Для оценки связи возраста с уровнем экспрессии рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (r). Значимость корреляции оценивалась с помощью t-статистики с числом степеней свободы n-2. Корреляции считались статистически значимыми при p <0,05.

Результаты и их обсуждение. После коррекции на множественные сравнения CYP2E1 и CAT не показали статистически значимых изменений в исследованных областях мозга ни у мужчин, ни у женщин. Можно заключить, что базальная экспрессия этих ключевых ферментов окисления этанола в исследованных структурах мозга не изменяется на транскрипционном уровне при AUD. При пороге нескорректированного p <0,05 у лиц с AUD наблюдался ряд полоспецифических изменений экспрессии генов *ALDH*, наиболее значимые из которых представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Изменения экспрессии генов *ALDH* в DLPFC и NAc у лиц с расстройствами употребления алкоголя (нескорректированные p)

Ген	Пол	Область мозга	log2FC	p	Направление изменений по сравнению с контролем
ALDH9A1	Женский	DLPFC	+0,272	0,0105	↑
ALDH3A1	Женский	NAc	–1,173	0,0061	↓
ALDH1A1	Мужской	DLPFC	–0,197	0,0122	↓
ALDH3A1	Мужской	NAc	–0,727	0,0146	↓

Корреляции экспрессии с возрастом выявлены как у здоровых, так и у алкогользависимых лиц, причём характер связей различался в зависимости от пола и отдела мозга (таблица 2).

Таблица 2 – Значимые корреляции экспрессии генов CYP2E1, CAT и ALDH с возрастом в DLPFC и NAc (abs(r) >0,5, p <0,05)

Ген	Пол	Область мозга	Статус	r	p
CYP2E1	Женский	NAc	AUD	+0,749	0,0326
CAT	Женский	NAc	Контроль	–0,618	0,0323
CAT	Женский	NAc	AUD	–0,721	0,0437
ALDH1A1	Мужской	NAc	Контроль	–0,524	0,0021
ALDH1A3	Мужской	NAc	Контроль	–0,500	0,0037
ALDH1B1	Женский	DLPFC	Контроль	–0,589	0,0441
ALDH9A1	Женский	NAc	Контроль	–0,667	0,0180

Выводы. 1. Как у мужчин, так и у женщин с AUD в NAc наблюдается снижение экспрессии *ALDH3A1*, которая в норме метаболизирует ароматические и алифатические альдегиды со средней цепью, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов α,β-гидроксиалкенали [2]. В условиях алкогольной интоксикации *ALDH3A1* способна окислять ацетальдегид [3]. Снижение уровней *ALDH3A1* в условиях алкогольной интоксикации может приводить к накоплению ацетальдегида, что потенциально способно приводить к индукции перекисного окисления и нарушению дофаминовой нейротрансмиссии. У женщин снижение более выражено, что может объяснять их повышенную восприимчивость к нейротоксическим эффектам алкоголя при меньшем стаже зависимости.

2. У женщин с AUD наблюдается возраст-зависимая индукция CYP2E1 в NAc. Отсутствие подобной корреляции у мужчин указывает на половой

диморфизм в нейрометаболических ответах на хроническое употребление алкоголя.

В целом, выявленные у женщин с AUD снижение экспрессии *ALDH3A1*, возраст-зависимая индукция *CYP2E1* и репрессия *CAT* в NAc могут лежать в основе ускоренного прогрессирования и отягощённого течения женского алкоголизма. Для подтверждения этих выводов необходимы исследования на больших выборках с дополнительным учётом уровней белка и ферментативной активности.

Заключение. Полученные данные могут способствовать выявлению новых биомаркеров прогрессирования AUD, объяснению феномена ускоренного течения алкогольной зависимости у женщин, а также определению перспективных мишеней для таргетной терапии.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках задания 11.1.9 «Молекулярные механизмы и протекторный потенциал модуляторов биосинтеза никотинамидадениндинуклеотида при алкоголь-индуцированном поражении центральной нервной системы» (договор № 2026-29-116 от 10.03.2026).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gene expression differences associated with alcohol use disorder in human brain / C. Willis, J. D. White, M. S. Minto [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2025. – Vol. 30, № 4. – P. 1617–1626. – doi: 10.1038/s41380-024-02777-1.

2. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily / S. A. Marchitti, C. Brocker, D. Stagos, V. Vasiliou // Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol. – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 697–720. – doi: 10.1517/17425255.4.6.697.

3. Chen, C. H. Pharmacological recruitment of aldehyde dehydrogenase 3A1 (ALDH3A1) to assist ALDH2 in acetaldehyde and ethanol metabolism *in vivo* / C. H. Chen, L. A. Cruz, D. Mochly-Rosen // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2015. – Vol. 112, № 10. – P. 3074–3079. – doi: 10.1073/pnas.1414657112.

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ ЭЛЕКТРОН-ТРАНСПОРТНОЙ ЦЕПИ И ЦИКЛА КРЕБСА В МИТОХОНДРИЯХ МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Шуриберко А.В., Бадун Е.Г.

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

Введение. Употребление алкоголя вызывает значительные структурные и функциональные нарушения в митохондриях миокарда и печени, главным образом за счет увеличения образования активных форм кислорода и азота, что приводит к окислительному и нитрозильному повреждению [1]. Алкогольная интоксикация сопровождается токсическим действием на печень и сердце,

нарушая работу ферментов цикла Кребса (ЦТК), электрон-транспортной дыхательной цепи (ЭТЦ) митохондрий. Основными местами образования активных форм кислорода в цепи переноса электронов являются НАДН-дегидрогеназный комплекс (I комплекс) и комплекс цитохрома b-c1 (III комплекс). Сниженная способность к окислительному фосфорилированию нарушает баланс между восстановительным эквивалентами, создаваемым этанолом, и способностью к окислительному фосфорилированию. Именно эти условия способствуют образованию митохондриального супероксид-анион радикала $O^{\bullet-}_2$ [2].

Цель. Оценить влияние острой алкогольной интоксикации на работу цикла трикарбоновых кислот и электрон-транспортной цепи переноса электронов.

Методы исследования. Исследование было выполнено на животных (беспородная белая крыса, самцы, n=24), массой 303,5±4,4 г., содержащихся в стандартных условиях вивария ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси». Уход, применение и все проводимые процедуры одобрены Этическим комитетом РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси» (протокол № 11 КБ-2025 от 03.09.2025).

Исследования проводили на двух экспериментальных группах животных: «Контрольная группа» – животные, которым интрагастрально вводили воду в эквиобъемных количествах (n=14); «Алкогольная интоксикация» – острая трехсуточная алкогольная интоксикация (n=10) на протяжении 3 суток вводили 30 % этанол в дозе 7 г/кг массы тела два раза в сутки с интервалом 12 часов.

В митохондриях печени и миокарда определяли активность I, II, III, IV комплексов ЭТЦ, малатдегидрогеназы (МДГ) и изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ) [2]. Измерение концентрации белка в пробах определяли по методу Лоури.

Результаты и их обсуждение.

При исследовании эффектов ОАИ на активность комплексов ЭТЦ митохондрий выявлено увеличение активности I комплекса ЭТЦ в алкоголизированной группе животных, как в митохондриях печени, так и в митохондриях миокарда на 11,9 %и 31 % соответственно (таблица 1). Такие изменения объясняются внезапным перепроизводством и доступностью НАДН из реакций, катализируемых АДГ и АЛДГ при алкогольной интоксикации.

Таблица 1 – Показатели ЭТЦ в митохондриях печени и миокарде при 3-х суточной алкогольной интоксикации

Показатель	Контрольная группа (n=14)	Алкогольная интоксикация (n=10)
I комплекс ЭТЦ печень (мкмоль НАДН×мин/мг белка)	61,15 [59,79; 63,33]	68,41 [65,58; 73,03] *
I комплекс ЭТЦ миокард (мкмоль НАДН×мин/мг белка)	63,16 [61,4; 72,85]	82,76 [80,25; 100,71] ***
II комплекс ЭТЦ печень (мкмоль ДХФИФ×мин/мг белка)	9,78 [8,46; 11,05]	10,64 [10,06; 11,08]
II комплекс ЭТЦ миокард (мкмоль ДХФИФ×мин/мг белка)	23,27 [22,32; 25,03]	21,69 [17,07; 23,7]

III комплекс ЭТЦ печень (мкмоль ДХФИФ×мин/мг белка)	12,83 [12,36; 16,24]	8,6 [7,65; 10,42] ***
III комплекс ЭТЦ миокард (мкмоль ДХФИФ×мин/мг белка)	19,1 [18,24; 23,37]	22,3 [21,85; 26,26] *
IV комплекс ЭТЦ печень (мкмоль Цит.С ×мин/мг белка)	1,15 [1,05; 1,20]	1,34 [0,93; 1,52]
IV комплекс ЭТЦ миокард (мкмоль Цит.С ×мин/мг белка)	8,94 [7,77; 9,25]	12,76 [9,49; 13,88]**

*Примечание – здесь и далее: данные представлены как медиана [нижняя; верхняя квартили]; – * p<0,05 в сравнении с контролем; ** p<0,01 в сравнении с контролем; *** p<0,001 в сравнении с контролем.*

Накопление НАДН приводит к сдвигу реакции лактатдегидрогеназы в сторону продукции лактата. Более того, избыток НАДН снижает скорость ЦТК, нарушает гликолиз и ингибирует глюконеогенез. Условия перепроизводства конечного продукта окисления этанола ацетилКоА, который не может быть использован в ингибированном ЦТК, поддерживает и усиливает кетогенез.

В то же время при воздействии этанола установлено ингибирование в митохондриях печени активности III комплекса на 33%, но сохранение активности II и IV комплексов ЭТЦ, что может способствовать уменьшению продукции активных форм кислорода митохондриями.

В митохондриях миокарда выявлена похожая зависимость, где воздействие ОАИ сопровождалось увеличением активности I, III и IV комплексов ЭТЦ на 31%, 16,8% и 42,7% соответственно. Активность II комплекса не менялась.

Как было сказано ранее, избыток НАДН может снижать скорость работы ЦТК. В пользу этого может свидетельствовать снижение в митохондриях миокарда при ОАИ активности МДГ на 11 % и ИЦДГ на 17,4 % относительно контроля (таблица 2).

В митохондриях печени при ОАИ так же наблюдалось снижение активности МДГ на 12,6 % и ИЦДГ на 11,6 %, что может приводить к снижению образования АТФ как в миокарде, так и в печени. При этом снижение активности ферментов ЦТК в печени может быть обусловлено и токсическим воздействием этанола через окислительные повреждения.

Таблица 2 – Показатели ЦТК в митохондриях печени и миокарда при 3-х суточной алкогольной интоксикации

Показатель	Контрольная группа (n=14)	Алкогольная интоксикация (n=10)
МДГ печень (мкмоль НАД×мин/мг белка)	509,08 [503,27; 533,1]	444,79 [426,83; 456,43] **
МДГ миокард (мкмоль НАД×мин/мг белка)	1041,78 [1006,6; 1097,34]	926,27 [881,7; 1023,09] *
ИЦДГ печень (мкмоль НАДФ×мин/мг белка)	71,69 [70,65; 78,64]	63,34 [59,25; 66,28] ***
ИЦДГ миокард (мкмоль НАДФ×мин/мг белка)	514,58 [473,15; 539,04]	425,31 [354,75; 456,51] **

Таким образом, снижение активности ферментов ЦТК могут свидетельствовать о нарушении энергообразующей функции митохондрий в печени и миокарде. При этом выявленные изменения активности ферментов ЭТЦ митохондрий миокарда и печени при ОАИ могут свидетельствовать об их адаптивной реакции для защиты сердца и печени от повреждения этанолом.

Выводы. Острая алкогольная интоксикация сопровождается снижением энергопродукции в печени и сердце, при этом, выявленные изменения активности комплексов ЭТЦ митохондрий могут свидетельствовать об адаптивной реакции при ОАИ. Понимание сложной регуляторной системы митохондриальной биоэнергетической дисфункции позволит разработать более специфические терапевтические стратегии для лечения заболеваний сердца и печени опосредованных острой алкогольной интоксикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Comprehensive review on alcohol-induced protein modifications in hepatic mitochondrial membranes and their functional implications / K. Gouthami, P. C. Nagajyothi, D. Shekhawat [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2025. – Vol. 52, № 1. – P. 900.

2. Бадун, Е. Г. Элементный статус крови и сердца, биоэнергетические функции митохондрий сердца при субхронической алкогольной интоксикации / Е. Г. Бадун, А. В. Шуриберко, О. Е. Кузнецов // Веснік Гродзенскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя Янкі Купалы. Серыя 5. Эканоміка. Сацыялогія. Біялогія. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 149–158.

CHANGES IN THE CONTENT OF REDUCED GLUTATHIONE AND MALONDIALDEHYDE IN BLOOD OF RATS WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS UNDER NO SYNTHASE MODULATION

Yogarathnam L., Husakouskaya E.V

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Introduction. The mortality rate in peritonitis has not considerably dropped despite extensive research to determine the mechanisms underlying the illness's development. Specifically, little is known about the role that NO produced by constitutive and inducible isoforms of NO synthase plays in the development of oxidative stress, a critical pathogenetic feature of peritonitis [1, 2]. Further research in this area is necessary because NO has both pro- and antioxidant effects. This is essential for controlling blood flow, vascular permeability, immune system modulation, and mucosal defense.

Aim. The aim of the study was to investigate changes in the content of reduced glutathione and malondialdehyde in blood of rats with experimental peritonitis and NO synthase modulation.

Materials and methods. The experimental animals received five equal series of intraperitoneal injections (IP injections) at a rate of 0.6 ml per 100 grams of body weight: series 2-5 – 15% fecal suspension [3]; additionally Series 1 (control) and Series 2 (experimental peritonitis) were injected intramuscularly with of 0.85% sodium chloride solution, when Series 3 – with Aminoguanidine, 15 mg/kg, an inhibitor of the inducible isoform of NOS; Series 4 – with L-arginine, 300 mg/kg, a substrate of NO synthase (NOS); and Series 5 – with L-arginine +Aminoguanidine. After the samples were incubated at room temperature for ten minutes, the concentration of reduced glutathione and malondialdehyde in blood was determined using a SOLAR spectrophotometer. The statistical data was processed using nonparametric methods with Kruskal-Wallis test.

Results and discussion. When compared to the values of these indicators during EP without drug administration or with their isolated use, the level of reduced Glutathione, an indicator of antioxidant defense, increased more significantly in the blood plasma of rats with peritonitis and the combined administration of the investigated NO synthase modulators. Rats with EP and the combined administration of L-Arginine and Aminoguanidine demonstrated an increase in the reduced glutathione level in the blood plasma after half a day by 2.6 times ($p<0.01$), after one day by 3.8 times ($p<0.01$), and after three days by 2.5 times ($p<0.01$) when compared to the results in animals with peritonitis without their administration. The blood plasma of rats with peritonitis and combination treatment of the studied NO synthase modulators showed the biggest decrease in Malondialdehyde concentrations when compared to the values seen in rats with peritonitis either with or without their usage alone. Specifically, the Malondialdehyde concentration in the blood plasma decreased to 1.1 (0.8; 1.3) μmol/l, or three times ($p<0.01$), and 42 (35; 50)%, $p<0.01$, after half a day; 54 (51; 56)%, $p<0.01$, and 34 (33; 35)%, $p<0.01$ after 1 day, and 61 (56; 67)%, $p<01$, and 43 (35; 47)%, $p<01$ after 3 days.

Rats administered with the combined dose of the investigated NO synthase modulators showed an increase in the reduced glutathione levels in their blood plasma of 1.2 times ($p>0.05$) after half a day, 1.4 times ($p<0.05$) after one day, and 1.2 times ($p > 0.01$) after three days. However, after half a day, one day, and three days the amount of reduced glutathione in the blood plasma increased by 69 (61; 76)% ($p<0.01$), 91 (88; 115)% ($p<0.01$) and 67 (61; 75)% ($p<0.01$), respectively, in comparison to the results with the administration of either L-arginine or aminoguanidine. Rats with experimental peritonitis showed altered plasma levels of reduced glutathione and malondialdehyde, a consequence of lipid peroxidation, when they were administered both L-arginine, a substrate of NO synthase, and aminoguanidine, an inhibitor of the enzyme's inducible isoform.

Conclusion. It was discovered that the usage of L-arginine and aminoguanidine and elevated levels of reduced Glutathione in the blood plasma of rats with experimental peritonitis indicated an increase in antioxidant qualities. This may be explained by the amino acid L-Arginine's function as a precursor in the synthesis of the tripeptide glutathione and the suppression of NO and ONOO-induced cytotoxicity. In its turn, a decrease in the amount of the lipid peroxidation product Malondialdehyde in the blood plasma of rats with experimental peritonitis and the

administration of a combination of L-arginine and aminoguanidine indicates a decrease in oxidative stress activity. This could be because the activity of inducible NO synthase is suppressed, which in turn prevents NO from having a cytotoxic effect on cell membranes and the resulting peroxynitrite.

REFERENCES

1. The differential role of CR3 (CD11b/CD18) and CR4 (CD11c/CD18) in the adherence, migration and podosome formation of human macrophages and dendritic cells under inflammatory conditions / S. Lukacsi, T. Gerecsei, K. Balázs [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 5, iss. 5. – P. 232432.

2. Sylman, J. Development of vascular injury models to measure the interactions between platelets, endothelial cells and nitric oxide under physiological flow conditions / J. Sylman. – Colorado School of Mines, 2015. – 231 p.

3. Experimental model of widespread fecal peritonitis / V. A. Lazarenko, V. A. Lipatov, Yu. Yu. Blinkov [et al.] // Kursk. scientific-practical. herald. "Man and His Health". – 2008. – № 4. – P. 128-132.

Раздел 4
КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Байгот С.И., Мотолыго Д.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. В настоящее время наблюдается общая тенденция к росту атипичных пневмоний у детей. Ведущую роль этиологии заболеваний играет Mycoplasma pneumoniae [1–4]. M. pneumonia встречается в 40 % случаев внебольничных пневмоний у детей, причем заболеваемость еще выше в периоды эпидемии M. pneumoniae, а вспышки заболевания происходят с циклами 3–7 лет. Октябрь – декабрь 2023 года ознаменовались сообщениями о вспышках внебольничной пневмонии, вызванной M. pneumoniae, в Китае и разных странах Европы, преимущественно у детей [3] Сложность диагностики микоплазменной пневмонии основывается на общей стертости начальных клинических проявлений, часто принимаемых за острую респираторную инфекцию [1–4]. В связи с этим лабораторная диагностика приобретает важное значение не только для подтверждения диагноза, но и для определения степени тяжести процесса, прогноза течения заболевания и своевременной коррекции терапевтического подхода.

Цель. Оценить изменения лабораторных показателей у детей школьного возраста с микоплазменной пневмонией в разных возрастных группах.

Материалы и методы исследования. Был проведен ретроспективный анализ 74 карт стационарного пациента с микоплазменной пневмонией (девочек – 38, мальчиков – 36) в возрасте 6-17 лет, которые находились на лечении в пульмонологическом отделении Учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» в 2024-2025 г.г.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее общеклиническую, рентгенологическую и лабораторную диагностику.

Этиология пневмонии уточнялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) секрета из носо- и ротоглотки.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием программы STATISTICA 10. Данные представлены как медиана, 25 и 75 перцентиль.

Результаты и их обсуждение. Симптомы микоплазменной пневмонии: сухой кашель, зачастую приступообразный, навязчивый, мучительный для пациента, головная боль, боль в горле, повышение температуры тела. По результатам объективного обследования у значительной части пациентов не выявляется типичных для пневмонии изменений, что затрудняет диагностику заболевания [1–4]. У всех пациентов наличие пневмонии был подтверждено рентгенологически. Симптомы и рентгенологические

особенности микоплазменной пневмонии не обладают диагностической специфичностью [1, 3]. Согласно рентгенологическим данным очаговая пневмония была диагностирована у 38% пациентов, сегментарная – у 54% детей, долевая и полисегментарная пневмонии – у 8% пациентов. Доминировало одностороннее поражение легких (96%), $p<0,001$.

В настоящее время существует три основных метода исследования M. pneumoniae, включая культуральный тест, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и серологический тест [3]. В нашем исследовании диагноз микоплазменной пневмонии был подтвержден путем проведения ПЦР секрета из носо- и ротоглотки у всех пациентов с пневмонией.

Согласно полученным данным, микоплазменная пневмония отмечалась практически с одинаковой частотой у девочек (51%) и мальчиков (49%).

Средний возраст детей с микоплазменной пневмонией составил 12,0 (6,0; 17,0) лет. Пациенты были распределены на две возрастные группы: 1-я группа – младший школьный возраст (6-12 лет) и 2-я группа – старший школьный возраст (13-17 лет). В 1-ю группу вошли 40 пациентов (21 мальчик и 19 девочек), во 2-ю группу – 34 пациента (15 мальчиков и 19 девочек). Медиана возраста пациентов в 1-й группе составила 10 (6;12) лет, во 2-й группе – 15 (13;17) лет.

Значение гемограммы для диагноза пневмонии скромнее, чем это принято считать, поскольку лейкоцитоз ниже значимого уровня (15×10^9/л) наблюдается в первые дни болезни у 41% пациентов с типичной и 96% – атипичной пневмонией [1]. Лейкоцитоз в общем анализе крови отмечался у 18,9% пациентов, нейтрофилез – у 17,6%, лимфоцитоз – у 17,6% случаев, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – у 94,6% детей. Анемия легкой степени тяжести была выявлена у 9,5% детей с микоплазменой пневмонией и практически с одинаковой частотой встречалась в обеих возрастных группах. Медиана количества эритроцитов и гемоглабина: 4,7 (4,1; 5,7)$\times10^{12}$/л и 129 (114; 165) г/л в 1-й группе, 4,6 (3,7; 5,5) $\times10^{12}$/л и 138 (110;165) г/л во 2-й группе. Тромбоциты – 229,0 (151,0; 430,0) $\times10^9$/л (1-я группа) и 211,0 (145,0; 463,0) $\times10^9$/л (2-я группа). Среднее значение лейкоцитов в крови составило 7,0 (3,3; 14,4) $\times10^9$/л, в 1-й группе – 6,8 (3,3; 14,4) и во2-й группе – 7,0 (4,6; 10,9) $\times10^9$/л соответственно. В лейкоцитарной формуле среднее значение форменных элементов: базофилы – 0 (0; 1); эозинофилы – 1(0; 6)%; палочкоядерные нейтрофилы – 2 (0; 19)% и 2 (0; 26)% в обеих группах; сегментоядерные нейтрофилы – 59(34; 78)% 1-я гр. и 62 (35; 80)% 2-я гр.; лимфоциты – 27 (12; 50)% 1-я гр. и 26 (11;52)% 2-я гр.; моноциты – 8 (2; 18)% 1-я группа и 9 (1; 16)% 2-я группа. Медиана СОЭ составила 18 (4; 56) мм/ч, в 1-й 2-й группах – 25 (10; 56) мм/ч и 29 (4; 58) мм/ч соответственно. Не выявлено значимых различий показателей гемограммы у детей школьного возраста с микоплазменной пневмонией в разных возрастных группах.

В сыворотке крови определяли С-реактивный белок (СРБ), аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), общий белок, мочевину, креатинин. Биохимические показатели: общий белок – 71 63; 80) г/л (1гр.), 74 (66; 81) г/л (2 гр.); мочевина – 3,8 (2.1; 5,2) ммоль/л (1гр.) и 3,9 (1,9; 5,9) ммоль/л (2-я гр.);

креатинин – 59,5 (46,0; 77,0) мкмоль/л (1-я гр.), 77,0 (33,0; 107,0) мкмоль/л (2 гр.); АСТ – 23,5 (17,0; 43,0) Ед/л (1-я гр.), 20,0 (14,0; 33,0) Ед/л (2-гр.); АЛТ – 14,0 (8,0; 66,0) Ед/л (1 гр.), 14,0 (8,0; 27,0) Ед/л (2 гр.). С-реактивный белок – это высокочувствительный индикатор воспаления [1]. Повышение уровня СРБ установлено у 81,1% детей с микоплазменной пневмонией ($p<0,001$) и практически с одинаковой частотой в обеих возрастных группах. Медиана СРБ в биохимическом анализе крови составила 21,5 (0,1; 138,0) мг/л, в 1-й группе – 13,6 (0,1; 80,0) мг/л и во 2-й группе – 31,1 (1,0; 138,0) мг/л. У пациентов младшего и старшего школьного возраста не выявлено различий по содержанию общего белка, мочевины, креатинина АЛТ, АСТ в сыворотке крови. В обеих возрастных группах установлено повышение СРБ, причем, более выраженная воспалительная активность была в старшей возрастной группе детей с микоплазменной пневмонией.

Средняя продолжительность лечения детей с микоплазменной пневмонией в стационаре составила 12 (7; 18) дней. Не выявлено значимых отличий длительности лечения детей на этапе стационарного лечения в обеих возрастных группах.

Выводы. По всем показателям общего и биохимического анализов крови значения медианы находились в пределах референсных значений и не было существенных различий у детей с микоплазменной пневмонией младшего и старшего школьного возраста. Лабораторные различия касались преимущественно биохимических маркеров воспаления. О наиболее выраженном воспалительном ответе свидетельствовало увеличение в крови концентрации С-реактивного белка у большинства пациентов. Более выраженный воспалительный ответ отмечался у детей старшей возрастной группы. Несмотря на различия в биохимических показателях воспаления средняя продолжительность стационарного лечения составляла 12 суток в обеих возрастных группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атипичные пневмонии // Болезни органов дыхания у детей : руководство для врачей / В. К. Таточенко. – 8-е изд., доп. – М., 2025. – С. 306–312.

2. Ибрагимова, М. Ф. Оптимизация диагностики и лечения атипичной пневмонии у детей / М. Ф. Ибрагимова, М. С. Атаева // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Т. 3, № 2. – С. 62–64. – doi: 10581/zendo.6735318.

3. Клиническое значение гематологических параметров воспаления у детей с микоплазменной пневмонией / И. М. Устьянцева, С. В. Корнева, Е. А. Кулагина [и др.] // Политравма – 2024. – Т. 1, № 4. – С. 46–56. – doi: 10.24412/1819-1495-2024-4-46-56.

4. Рустамов, М. Р. Особенности клинико-диагностических критерий микоплазменной пневмонии у детей / М. Р. Рустамов, М. Ф. Ибрагимова, Ш. К. Хусаинова // Международный журнал научной педиатрии – 2023. – Т. 2, № 2. – С. 42–45. – doi: 10.56121/2181-2026-2023-2-2-42-45.

РОЛЬ АГОНИСТОВ/АНТАГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ МИОМ МАТКИ

Бартош А.Н., Александрович В.Д.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Миома является доброкачественным гормоночувствительным образованием, обнаруживаемым у до 29% женщин в возрасте 15–54 года. С учетом текущей демографической ситуации и возрастающей тенденции планирования беременности в старшем репродуктивном возрасте, органосохраняющий подход в лечении миом становится приоритетным [1].

Цель. Анализ эффективности и безопасности а/антГнРГ у пациенток с миомой с целью совершенствования медикаментозной терапии.

Методы исследования. Анализ результатов клинических исследований и соответствующих публикаций по изучению эффективности и безопасности а/антГнРГ.

Результаты и их обсуждение. Миомы представляют собой отдельные, круглые, плотные, часто множественные опухоли матки, состоящие из гладкой мускулатуры и соединительной ткани. Миома является прогестерон-зависимым образованием, что подтверждается преимущественным увеличением миоматозных узлов в размерах в секреторную фазу менструального цикла. Прогестерон является важнейшим митогеном для роста и развития миомы. Наиболее часто используемая классификация миом основана на их анатомическом расположении: (1) интрамуральные, (2) подслизистые, (3) субсерозные и (4) цервикальные [1, 3].

Одним из распространенных методов лечения миом являются аГнРГ, которые подавляют секрецию эстрогенов, останавливают маточное кровотечение, а также вызывают регресс миоматозных узлов. Назначение аГнРГ не сопряжено с возникновением стероидных и андрогеноподобного эффектов [1, 2]. К распространенным препаратам аГнРГ относятся лейпрорелин (Луприд Депо) и трипторелин (Диферелин). Однако их использование сопровождается менопаузальными симптомами вследствие гипофункции яичников, что обусловливает необходимость вспомогательной терапии эстрогенами. Также недостатками применения аГнРГ являются снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и быстрый рост миоматозных узлов при отмене или нерегулярном приеме препаратов. В качестве примеров попыток улучшения спектра эффективность/безопасность аГнРГ были предложены снижение дозы препаратов, а также комбинации с прогестинами, анаболическими стероидами или антиэстрогенами (ралоксифеном). Результативность этих вариантов имела переменный характер и поэтому аГнРГ в настоящее время используются как средства кратковременной предоперационной подготовки у пациенток с тяжелыми аномальными

маточными кровотечениями или как самостоятельный вариант терапии у женщин с миомами матки и аденомиозом, вплотную приближающихся к возрасту менопаузы и имеющих противопоказания к оперативному лечению или отказывающихся от него [1,2]. Различные исследования показали, что терапия аГнРГ перед оперативным вмешательством приводит к уменьшению объема матки, симптомов, связанных с миомой, и улучшению гематологических показателей. Прием аГнРГ перед оперативным лечением создавал, по данным ряда авторов, больше возможностей для выполнения органосохраняющих вмешательств. Тем не менее, имеются данные клинического исследования, указывающего на то, что после 27–38 месяцев наблюдения рецидивы не были связаны с предоперационной медикаментозной терапией или предоперационным объемом матки. Свои особенности имеет адъювантная терапия при лапароскопической миомэктомии: в случае интрамуральных опухолей предварительное лечение аГнРГ может сделать проблемным удаление узлов из-за худшей их визуализации, что может подвергать пациенток более высокому риску рецидива [1, 2, 3].

Очевидным прогрессом явилось создание перорально активных антГнРГ. В 2008 году представлен мощный непептидный антГнРГ элаголикс. Элаголикс после приема внутрь дозозависимо (5–200 мг) подавлял секрецию ЛГ в постменопаузе. Подавление ФСГ являлось менее выраженным, и препарат показал хороший профиль безопасности. Первое клиническое применение элаголикса было у пациенток с эндометриозом, где его эффекты (внутрь по 75 мг два раза в день) сравнивали с эффектом подкожных инъекций депо-медроксипрогестерона ацетата в течение 24 недель лечения и 24 недель послеоперационного наблюдения. Было обнаружено, что все виды лечения вызывали минимальные средние изменения МПКТ. В течение первого месяца лечения приливы наблюдались у 40–50% пациенток, в дальнейшем этот процент достиг 70–82%. В двух исследованиях оценивали эффекты элаголикса (150 мг/день и 200 мг два раза в день) по сравнению с плацебо у пациенток с эндометриозом и сильной болью. У всех пациенток, получавших элаголикс, отмечена более высокая частота приливов (в основном легкой или средней степени тяжести), более высокий уровень липидов в сыворотке крови и значительное снижение от исходного уровня МПКТ, чем у пациенток группы плацебо.

В исследованиях отмечена высокая эффективность терапии: снижение выраженности дисменореи, неменструальной боли в области таза и диспареунии. Элаголикс позволяет контролировать концентрации гонадотропинов и гормонов яичников в крови женщин с частичным подавлением при низких дозах и почти полным подавлением – при более высоких. После этих обнадеживающих результатов элаголикс был протестирован у женщин в пременопаузе с миомами и тяжелым менструальным кровотечением в трехэтапном исследовании: элаголикс против плацебо и элаголикс + низкие дозы эстрогена или прогестина (аддитивная терапия). Элаголикс значительно уменьшал менструальные кровотечения у женщин с миомой. Приливы являлись наиболее частым побочным эффектом, частота

которого снижалась на фоне аддитивной терапии. Дальнейший поиск непептидных антГнРГ выявил целый ряд перспективных соединений с большей селективностью и улучшенными фармакокинетическими характеристиками по сравнению с элаголиксом [2].

В настоящее время одобрено два комбинированных метода лечения до 24 месяцев с использованием антГнРГ для лечения обильных менструальных кровотечений, связанных с миомой матки у женщин в пременопаузе: релуголикс 40 мг, эстрадиол 1 мг и норэтиндрона ацетат 0,5 мг один раз в день (Myfembree; исследования фазы 3 LIBERTY-1 и LIBERTY-2) и элаголикс 300 мг два раза в день в сочетании с эстрадиолом 1 мг и норэтиндроном 0,5 мг один раз в день (Oriahnn; исследования Elaris Uterine Fibroids – UF-1 и UF-2). Линзаголикс (Yselty), пероральный антГнРГ (выпускается в виде таблеток по 100 мг или 200 мг для приема один раз в день), доступен в Европе для лечения умеренных и тяжелых симптомов миомы [3, 4].

Выводы. На сегодняшний день консервативные и оперативные методы лечения миом должны дополнять друг друга с целью достижения наилучших клинических результатов. Одними из наиболее перспективных препаратов, в том числе, в виде комбинированных лекарственных средств, являются непептидные антГнРГ. Актуальными также остаются попытки улучшения эффективности и безопасности терапии аГнРГ. Лечение миомы матки должно быть индивидуализировано, но следующие факторы могут помочь в определении тактики: 1) при бессимптомных миомах лечение не требуется, но продолжатся наблюдение за пациенткой; 2) при наличии симптоматических миом, особенно если в будущем планируется беременность, рассмотреть медикаментозное лечение или миомэктомию; 3) при тяжелом течении, когда другие методы лечения оказались неэффективными, особенно если беременность нежелательна, рассмотреть возможность эмболизации маточных артерий или гистерэктомии; 4) пациентки с постменопаузальным кровотечением должны быть обследованы на наличие рака матки, и если результаты показывают, что новообразование доброкачественное или если основной проблемой являются только симптомы давления, целесообразной будет пробная выжидательная тактика (поскольку симптомы, как правило, исчезают по мере уменьшения размеров миомы после менопаузы) [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Преимущества, недостатки и оптимизация органосохраняющих методов лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров В. В. Казенашев, О. В. Максимова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024. – Т. 18, № 5. – С. 635–647.

2. Карева, Е. Н Миома матки: новые и перспективные варианты медикаментозного лечения / Е. Н. Карева, Т. Е. Самойлова // Медицинский Совет. – 2020. – № 3. – С. 49–58.

3. Papadakis, M. A. Current Medical Diagnosis&Treatment / M. A. Papadakis, M. V. Rabov, K. R. McQuaid ; ed.: K. Conerly, J. Bernstein, S. Choi. – 64nd ed. – 2025. – P. 752–756.

4. Elagolix, Estradiol, Norethindrone (ORIAHNN) Mini-Monograph / VA Pharmacy Benefits Management Services and National Formulary Committee. – 2024. – URL: https://www.va.gov/formularyadvisor/DOC_PDF/MON_Elagolix_estradiol_norethindrone_ORIAHNN_Monograph_Mar_2024.pdf. (date of access: 07.12.2025).

ДВУХУРОВНЕВАЯ ОЦЕНКА ВИТАМИННОГО СТАТУСА ЕДИНОБОРЦЕВ 18-29 ЛЕТ РАЗНЫХ КВАЛИФИКАЦИЙ

Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Вржесинская О.А., Выборная К.В., Раджабкадиев Р.М., Жилинская Н.В.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Занятия такими видами спорта, как бокс, вольная борьба, дзюдо, смешанные боевые единоборства (ММА) характеризуются большим объемом и интенсивностью физической нагрузки, травматичностью. Характерные для этих дисциплин высокие энерготраты, оцениваемые на уровне 4750 ккал/сут, сопровождаются снижением обеспеченности организма витаминами B_1 и B_2, участвующими в энергетическом обмене. Дополнительным фактором риска развития микронутриентного дефицита является вызванный физической и психологической нагрузкой окислительный стресс, ухудшающий обеспеченность антиоксидантами (АО), включая витамины С (аскорбиновая кислота – АК) и Е (токоферолы и токотриенолы), а также каротиноиды [1]. Кроме того, агрессивные стратегии управления массой тела для поддержания соответствующей весовой категории, в том числе за счет уменьшения потребления жидкости, исключения из рациона одной или нескольких групп пищевых продуктов, сопровождаются нарушением структуры питания и развитием патологических изменений пищевого статуса, повышая риск развития у спортсменов сердечно-сосудистой патологии, остеопороза и др. [2]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, синхронно оптимальные уровни в крови микронутриентов – витамины С и Е, каротиноиды – уменьшают риск развития алиментарно-зависимых заболеваний [6]. В то же время имеются данные о негативном влиянии избыточного потребление АО на адаптацию к тренировкам [5]. Таким образом, мониторинг и оптимизация витаминного статуса является актуальной задачей нутрициологии на всех этапах спортивной деятельности единоборцев.

Цель – на основе биохимических критериев сниженной и оптимальной обеспеченности оценить витаминный статус лиц, занимающихся различными видами боевых единоборств и имеющих разную спортивную квалификацию.

Материалы и методы исследования. В зимний период (2026 г.) проведено одномоментное обследование витаминного статуса 45 спортсменов-мужчин в возрасте 18-29 лет с массой тела (МТ) – 61-107 кг и индексом МТ – 19,0-34,4 кг/м^2, занимающихся классическими и восточными боевыми

единоборствами (ММА, бокс, вольная борьба и др.). Квалификацию мастер спорта (МС) имели 35,6%, кандидат в мастера спорта (КМС) – 24,4%, 1-й разряд – 6,7%, не имели разряда (БР) – 33,3% обследуемых. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФИЦ питания и биотехнологии.

Уровень в сыворотке крови АК определяли методом визуального титрования реактивом Тильманса, ретинола (витамина А), α- и γ-токоферолов (витамина Е) и β-каротина с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ. Обеспеченность организма витаминами группы В оценивали по часовой экскреции с порцией утренней мочи, собранной натощак; рибофлавин (витамин B_2) определяли флуориметрически титрованием рибофлавинсвязывающим апобелком, тиамин (витамин B_1) и основной метаболит витамина B_6 – 4-пиридоксиловую кислоту (4-ПК) – флуоресцентными методами. В качестве нижней границы нормы и оптимальной обеспеченности витаминами использовали критерии, обоснованные в исследованиях [4, 6]. Оценку достоверности различий между группами проводили с использованием непараметрических критериев, статистической связи переменных – с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, наиболее часто у спортсменов выявлялся дефицит витамина B_2: экскреция рибофлавина была снижена (<13 мкг/ч) у 64,4% обследуемых. Дефицит витаминов B_1 и B_6 (экскреция тиамина <12 мкг/ч и 4-ПК <70 мкг/ч) обнаруживался реже - у 15,6 и 28,9% лиц. Сниженный уровень антиоксидантов в сыворотке крови – β-каротина (<10 мкг/дл), α- + γ-токоферолов (<0,8 мг/дл) и АК (<0,4 мг/дл) – имелся соответственно у 33,3, 13,3 и 4,4% спортсменов. Все единоборцы были обеспечены витамином А: концентрация ретинола находилась в диапазоне нормальных величин (30-80 мкг/дл). В целом, полученные данные согласуются с результатами обследования 166 единоборцев, у которых при хорошей обеспеченности витаминами А и С, частота выявления недостатка витаминов B_1, B_2 и РР составила 44-86%, витамина Е и β-каротина – 20-30% [3].

Спортсмены разной квалификации – МС, КМС и БР – не имели статистически значимых различий по частоте выявления недостатка всех изученных микронутриентов, а также уровню витаминов А, Е, С и β-каротина в сыворотке крови и экскреции тиамина и 4-ПК с мочой. Однако у лиц, не имевших разряда, экскреция рибофлавина была достоверно ниже соответственно в 1,7 и в 2,0 раза ($p=0,024$), чем у КМС и у МС, что свидетельствовало о более выраженном недостатке у них витамина B_2. Такая же закономерность отмечалась и в отношении показателей обеспеченности безразрядников витаминами B_1 и B_6, но отмечаемые различия в часовой экскреции тиамина и 4-ПК у лиц разной спортивной квалификации не достигли уровня статистической значимости. Выявлялась положительная корреляция между экскрецией 4-ПК и уровнями выделения с мочой тиамина (0,377, $p=0,011$) и рибофлавина (0,348, $p=0,019$), а также между концентрацией в сыворотке крови ретинола и α-токоферола (0,601, $p<0,001$), но не γ-токоферола.

Независимо от уровня спортивного мастерства относительное количество спортсменов, обеспеченных всеми изученными витаминами и β-каротином, составило 20%; сниженный уровень 1-го показателя имели 24,4% лиц, сочетанный недостаток 2-х витаминов выявлялся у 35,6% обследованных, а 3-х и более (полигиповитаминоз) – у 20% единоборцев. Таким образом, полигиповитаминозные состояния у спортсменов выявлялись в 2 раза чаще относительно показателя у единоборцев (у менее 10%) в ранее проведенном исследовании [3].

Оценка витаминного статуса спортсменов по критериям оптимальной концентрации АО в сыворотке крови показала, что независимо от спортивной квалификации (МС, КМС, БР) целевой уровень витамина Е (α-токоферол ≥30 мкМ) и β-каротина (≥0,4 мкМ) имели 6,7 и 19,0% единоборцев, АК (≥50 мкМ), соотношения концентрации АК к содержанию α-токоферола (≥1,3 мкМ/мкМ) – 66,7% лиц. Ни у одного из обследуемых не было одновременно оптимальных уровней всех 4-х изученных показателей антиоксидантного статуса, что свидетельствовало о риске негативного воздействия на здоровье спортсменов окислительного стресса.

Выводы. Вне зависимости от квалификационного уровня у единоборцев 18-29 лет наиболее часто выявлялся дефицит витамина B_2 (у 64,4%), реже – витаминов B_6 и B_1; полигиповитаминоз обнаруживался у 20,0% обследуемых. Лица, не имеющие разряда, были хуже обеспечены витаминами группы В, чем спортсмены более высокой квалификации (МС и КМС). Оценка витаминного статуса по критериям оптимальной микронутриентной обеспеченности, обуславливающей профилактику алиментарно-зависимых заболеваний, показала, что ни у одного из спортсменов не было одновременно оптимальной концентрации в крови изученных АО – витаминов С и Е, а также β-каротина.

Заключение. Полученные результаты обосновывают необходимость коррекции рациона питания спортсменов-единоборцев с целью ликвидации недостатка витаминов группы В, полигиповитаминозов, а также оптимизации антиоксидантного статуса путем включения в рацион специализированных пищевых продуктов и/или биологически активных добавок к пище, содержащих эффективные дозы недостающих микронутриентов.

Источник финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания по теме FGMF-2026-0007.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коденцова, В. М. Витамины и окислительный стресс / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская, В. К. Мазо // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 3. – С. 11-18.

2. Никитюк, Д. Б. Оценка фактического питания и пищевого статуса спортсменов-единоборцев / Д. Б. Никитюк, А. В. Погожева, Э. Э. Кешабянц // Спортивная медицина: наука и практика. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 47-53.

3. Обеспеченность витаминами спортсменов различных видов спорта: оценка по содержанию в рационе и сыворотке крови / А. В. Погожева,

Э. Э. Кешабянц, Н. А. Бекетова [и др.] // Спортивная медицина: наука и практика. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 58-66.

4. Методы оценки витаминной обеспеченности населения : учеб-метод. пособие / В. Б. Спиричев, В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская [и др.]. – Москва : Альтекс, 2001. – 68 с.

5. Controversies of antioxidant vitamins supplementation in exercise: ergogenic or ergolytic effects in humans? / C. L. Draeger, A. Naves, N. Marques [et al.] // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 4.

6. Gey, K. F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health / K. F. Gey // Biofactors. – 1998. – Vol. 7, № 1-2. – P. 143–174.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бобрик П.Ю., Вертёлко В.Р., Жаранкова Ю.С., Любушкин А.В., Гурьянова И.Е.

Республиканский научно-исследовательский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Актуальность. Сегодня благодаря стремительному развитию технологий высокопроизводительное секвенирование прочно вошло в практику большого числа клинико-диагностических лабораторий, осуществляющих генетический скрининг наследственных заболеваний. Наиболее всеобъемлющим является полногеномное секвенирование, позволяющее проанализировать все нуклеотидные замены как в кодирующих участках ДНК, так и в некодирующих. При необходимости диагностики ограниченного числа генов, связанных с определённой группой заболеваний, более экономически обоснованным считается таргетное секвенирование. Золотой серединой можно назвать секвенирование экзома, позволяющее детектировать замены во всех кодирующих участках генома человека при меньшей стоимости и с более высоким покрытием по сравнению с полногеномным секвенированием. Тем не менее, в литературе имеется достаточно сведений, подтверждающих, что в некодирующих участках ДНК также могут находиться патогенные нуклеотидные замены [2]. Секвенирование экзома позволяет провести поиск патогенных вариантов, связанных с большинством известных моногенных заболеваний, даже если такие варианты находятся в некодирующих областях генома. Достигается это благодаря наличию зондов к таким участкам ДНК с уже описанными ранее патогенными заменами. Высокопроизводительное секвенирование с последующей корректной биоинформатической обработкой и интерпретацией данных создают возможность для определения генетической природы заболевания и подтверждения диагноза.

Цель. Целью работы является демонстрация возможностей полноэкзомного секвенирования для выявления клинически значимых нуклеотидных замен на примере пациента с патогенными вариантами в гене *CFTR*.

Материалы и методы исследования. В исследование включён пациент 2021 года рождения, проходивший обследование на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Впервые направлен в учреждение в возрасте 3-х лет с диагнозом «острый гнойный средний отит; хронический полипозный риносинусит; острый фарингит; острый трахеит». Пациенту выполняли генетическое тестирование методом полноэкзомного секвенирования на анализаторе DNBSEQ-G50 (MGI, Китай) с использованием набора для пробоподготовки ДНК-библиотек MGIEasy FS Library Prep Set (MGI, Китай) и зондов KAPA HyperCap Target Enrichment Probes (Roche, Швейцария). Первичную и вторичную биоинформатическую обработку данных осуществляли с использованием системы ZLIMS (MGI, Китай). Результаты секвенирования анализировали с использованием облачного интерфейса Franklin (Qiagen, Германия) и Integrative Genomics Viewer (Broad Institute, Великобритания). Выявленные варианты анализировали с применением онлайн-ресурсов Varsome (https://varsome.com) и ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/). Анализ патогенности выявленных нарушений осуществляли для вариантов с частотой встречаемости в популяциях <1% (по gnomAD). Анализ научных литературных источников осуществляли с использованием базы данных PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/).

Результаты и их обсуждение. Пациент, мальчик от первой беременности, первых родов. Поступил с диагнозом «острый гнойный средний отит; хронический полипозный риносинусит; острый фарингит; острый трахеит». Ребёнок обследован по поводу затяжного насморка, при обследовании выявлены полипы придаточных пазух носа. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощён. В объёме проведённого иммунологического обследования данных в пользу первичного иммунодефицита выявлено не было. Показатели иммунограммы и уровни иммуноглобулинов находились в пределах возрастной нормы.

По результатам полноэкзомного секвенирования, а также последующей биоинформатической обработки данных у пациента в гене *CFTR* обнаружены две патогенные нуклеотидные замены (*CFTR*:c.1521_1523del и *CFTR*:c.3718-2477C>T). Варианты выявлены в гетерозиготном состоянии и соответствуют следующим критериям фильтрации: частота встречаемости в популяциях менее 1%, общая глубина прочтения >10, частота альтернативного аллеля более 30%.

Варианты в гене *CFTR* описаны у пациентов с муковисцидозом – наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся поражением желёз внешней секреции и тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания. Согласно последней классификации Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies – IUIS) муковисцидоз включён в пятую группу врождённых ошибок иммунитета.

Обнаруженная гетерозиготная делеция трёх нуклеотидов (TCT) в одиннадцатом экзоне гена *CFTR* приводит к выпадению аминокислоты фенилаланина в 508-м положении (*CFTR*(NM_000492.4):c.1521_1523del, p.Phe508del, rs113993960). По некоторым данным, в европейской популяции рассматриваемый вариант встречается более чем в 50% случаев муковисцидоза. Делеция p.Phe508del неоднократно фиксировалась у пациентов с данным заболеванием как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии [3]. По данным ресурса gnomAD Genomes (v4.1.0), частота встречаемости варианта *CFTR*:c.1521_1523del в популяциях составляет 0,788%. Согласно данным Germline Variant Classification (Varsome) и ClinVar рассматриваемый вариант классифицирован по системе ACMG как «Патогенный».

Секвенирование экзома в некоторых случаях позволяет обнаруживать патогенные нуклеотидные замены и в некодирующих участках генов. Так, у пациента обнаружена глубокая интронная замена *CFTR*(NM_000492.4):c.3718-2477C>T (rs75039782). По данным ресурса gnomAD Genomes (v4.1.0), частота встречаемости данного варианта в популяциях составляет 0,0118%. Согласно данным Germline Variant Classification (Varsome) и ClinVar рассматриваемый вариант классифицирован по системе ACMG как «Патогенный». Согласно литературным данным, замена *CFTR*:c.3718-2477C>T приводит к аберрантному сплайсингу [1].

Для проявления заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования необходимо наличие варианта либо в гомозиготном состоянии, либо в компаунд-гетерозиготном. В рассматриваемом случае у пациента выявлены две патогенные замены в гетерозиготном состоянии, что соответствует понятию компаунд-гетерозигота. На основании результатов полноэкзомного секвенирования, а также дополнительных лабораторных тестов пациенту был выставлен диагноз «муковисцидоз».

Выводы. По результатам секвенирования экзома и биоинформатической обработки данных у пациента выявлено два патогенных варианта в гене *CFTR*. Один из вариантов является глубокой интронной заменой, приводящей, по литературным данным, к аберрантному сплайсингу. На основании результатов исследования пациенту был выставлен диагноз «муковисцидоз». За счёт наличия специфичных зондов полноэкзомное секвенирование позволяет детектировать замены даже в некодирующих участках ДНК и создаёт возможность для определения генетической причины заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michaels, W. E. Antisense oligonucleotide-mediated correction of CFTR splicing improves chloride secretion in cystic fibrosis patient-derived bronchial epithelial cells / W. E. Michaels, R. J. Bridges, M. L. Hastings // Nucleic Acids Research. – 2020. – Vol. 48, № 13. – P. 7454–7467.

2. Classification of non-coding variants with high pathogenic impact / L. Moyon, C. Berthelot, A. Louis [et al.] // PLoS Genetics. – 2022. – Vol. 18, № 4. – P. e1010191.

3. Pathogenic Variants and Genotypes of the CFTR Gene in Russian Men with Cystic Fibrosis and CBAVD Syndrome / V. Chernykh, S. Krasovsky, O. Solovova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 22. – P. 16287.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Вегеро Ю.И., Сушинский М. А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность: Онкогематологические заболевания являются большой проблемой в настоящее время, так как они наносят огромный вред организму человека и тяжело поддаются лечению, простыми словами это процесс превращения нормальных клеток кровеносной системы в опухолевые. Этот процесс происходит из-за накопления отклонений в клетке и изменений в регуляции деления клеток. Со времён открытия данных заболеваний наука сделала много шагов в сторону как лечения, так и профилактики онкогематологических заболеваний. В последнее время больше внимания направленно на метаболические характеристики опухолевых клеток. Показано, что генетические изменения сочетаются с метаболическим перепрограммированием. Это включает усиление гликолиза, известное как эффект Варбурга. Это даёт опухолевым клеткам преимущество по отношению к здоровым. Поэтому так важно изучать биохимические и метаболические стороны онкогематологических заболеваний, так как они позволяют выявить новые диагностические методы, уточняют прогноз заболеваний и позволяют рассматривать метаболические пути как возможность цели для лечения.

Цель: Цель данной работы заключается в изучении литературы онкогематологических заболеваний с целью улучшения диагностики и лечения данных заболеваний, так как по прогнозам их процент на долю всех онкологических заболеваний может вырасти до 10%, что составляет свыше 4,6 млн. случаев в год.

Материалы и методы исследования: Для данной работы были использованы исследования последних 5–7 лет, связанные с современной онкогематологией, которые позволяют более углубленно изучить то, как можно выявить хромосомные аномалии, влияющие на течение заболевания.

Результаты и их обсуждение: В настоящее время в современной диагностике онкогематологических заболеваний ключевую роль играют цитогенетические исследования, которые позволяют выявлять хромосомные аномалии, которые, в свою очередь, напрямую влияют на течение заболевания, прогноз и выбор терапии. Традиционно для их обнаружения применяют GTG-окрашивание. Этот метод позволяет выявлять как числовые, так и структурные аномалии хромосом, что особенно важно при острых лейкозах,

миелодиспластических синдромах и лимфомах. GTG-метод не всегда способен обнаружить мелкие перестройки или маркерные хромосомы. Исходя из этого нужно использовать более точные методы и анализировать функциональные последствия выявленных генетических нарушений и на уровне клеточного метаболизма [1, 2].

Более высокой чувствительностью по сравнению с классическими методами обладает флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), позволяют выявлять даже субклональные изменения и работают не только на делящихся клетках, но и на неподелившихся ядрах. Эти исследования особенно актуальны при диагностике транслокаций t(9;22), t(15;17), t(8;21), которые активируют специфические онкогены и влияют на сигнальные пути клеток, что изменяет метаболизм и выживаемость клеток крови и в конечном итоге отражается не только на пролиферации клеток, но и на их метаболической активности [1].

Выявленные генетические нарушения находят отражение в изменении метаболических процессов опухолевых клеток. Одним из ключевых феноменов является эффект Варбурга. Опухолевые клетки, в том числе лейкозные, демонстрируют усиленный гликолиз даже при достаточном уровне кислорода (эффект Варбурга). Такое предпочтение гликолитического пути обеспечивает быстрый синтез АТФ и промежуточных метаболитов для биосинтеза нуклеотидов, липидов и аминокислот, необходимых для быстрого деления клеток. Повышенное образование лактата и снижение pH в опухоли создают условия, благоприятные для инвазии, подавления иммунного ответа и адаптации к стрессовым условиям. Несмотря на меньшую энергетическую эффективность, данный путь обеспечивает формирование промежуточных метаболитов, необходимых для биосинтетических процессов [3].

При этом у пациентов с миелодиспластическими синдромами (МДС) и хроническим миелоидным лейкозом из-за гетерогенности опухолей видны разные метаболические профили. Некоторые клетки главным образом используют гликолиз, а другая часть поддерживает активность митохондриального механизма.

Сохранение митохондриального механизма играет важную роль в метаболическом перепрограммировании опухолевых клеток, так как несмотря на преобладание гликолиза, митохондрии сохраняют функциональную активность и участвуют в регуляции выживания клеток. Одним из ключевых элементов является взаимодействие гексокиназы-2 с потенциалозависимым анионным каналом внешней митохондриальной мембраны, который препятствует запуску апоптоза и положительно алияет на выживаемость клетки [3].

Метаболические изменения тесно связаны с генетическими изменениями. Например, мутации в гене p53, которые часто встречаются при злокачественных опухолях, приводят к потере регуляторной функции этого белка и появляются вместе с увеличением активности ферментов гликолиза, таких как фосфоглицератмутаза-1. Что способствует усилению гликолитического потока и активации пентозофосфатного пути, обеспечивающего клетки нуклеотидами для пролиферации [3, 4].

Можно отметить, что активация ключевых ферментов гликолиза, изменение митохондриальных процессов и генетическая регуляция метаболизма обеспечивают условия для роста и выживания опухолевых клеток. В связи с этим метаболические пути рассматриваются как важная мишень для противоопухолевой терапии, а их ингибирование позволяет снижать пролиферацию и повышать чувствительность клеток к лечению.

Выводы: В ходе проведённого анализа научной литературы было показано, что биохимические аспекты онкогематологических заболеваний тесно связаны с генетическими и цитогенетическими изменениями. Было проанализировано значение видов цитогенетической диагностики, таких как классическое кариотипирование с применением GTG-окрашивания и метод FISH, которые помогают выявлять различные хромосомные аномалии.

Также были проанализированы особенности клеточного метаболизма опухолевых клеток, включая усиление гликолиза и эффект Варбурга, которые способствуют их выживаемости и росту. Было выявлено, что генетические нарушения и метаболическое перепрограммирование взаимосвязаны и определяют биологические свойства опухолевых клеток.

Таким образом, исходя из проведённого анализа литературы, можно сделать вывод, что метаболические особенности опухолевых клеток могут рассматриваться в качестве эффективной возможности для их диагностики и повышения эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные заболевания крови : Обзорная информация / Отдела лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ имени А.Ф. Цыба // ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – URL: https://new.nmicr.ru/pacientam/oncology/krovetvornaja-i-limfaticheskaja-sistemy/zabolevanie-krovi/?ysclid=mp6j0ik3sw862999372(дата обращения: 20.04.2026).

2. Опыт РНПЦ ДОГИ: цитогенетические исследования в современной онкогематологии / А. Солнцева, Д. Карпуза, Е. Волочник // Медицинский вестник – URL: https://clc.li/iuTXf (дата обращения: 20.04.2026).

3. Менчиков, Л. Г. Новый взгляд на эффект Варбурга: слияние классической биохимии и органической химии. Современное состояние и перспективы / Л. Г. Менчиков, А. А. Шестов, А. В. Попов // Успехи биологической химии. – 2023. – Т. 63. – С. 3–40.

4. Онкогематология: ждать нельзя действовать / Lurach.ru. – URL: https://www.lvrach.ru/news/15437164?ysclid=mp5i4dt2la50951099 (дата обращения: 20.04.2026).

5. Синдромы наследственной предрасположенности к развитию миелоидных новообразований: заболевания, гены и механизмы развития / М. В. Макарова, М. В. Немцова, Д. А. Чекини [и др.] // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, № 2. – С. 88–100. – doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-2-88-100.

ОЦЕНКА ВИТАМИННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЮНЫХ ТЕННИСИСТОВ

Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Мезенцева Ю.А., Шурова З.М., Жилинская Н.В.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Оптимальная обеспеченность витаминами юных спортсменов необходима не только для их полноценного роста и развития, но и для обеспечения здоровья, физической работоспособности и достижения высоких спортивных результатов [2].

Цель – оценить обеспеченность витаминами С, А, Е, B_2 и β-каротином юных теннисистов в зависимости от возраста.

Материалы и методы исследования. В весенне-летний период (2025 г.) проведено одномоментное обследование витаминного статуса 57 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет, занимающихся большим теннисом в спортивных школах ЦСКА и Теннис.Ру г. Москвы не менее 1 года с периодичностью тренировочных занятий от 3 до 6 раз в неделю, из них 23 ребенка 7-10 лет, в т.ч. 10 мальчиков и 13 девочек; 20 подростков 11-14 лет, в т.ч. 6 юношей и 14 девушек, и 14 подростков в возрасте 15-17 лет, включая 8 юношей и 6 девушек. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФИЦ питания и биотехнологии.

Обеспеченность организма витаминами оценивали по концентрации в сыворотке крови аскорбиновой кислоты (АК) (витамин С), определяемой методом визуального титрования реактивом Тильманса, ретинола (витамина А), α- и γ-токоферолов (витамина Е) и β-каротина – с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ, рибофлавина (витамин B_2) - флуориметрически титрованием рибофлавинсвязывающим апобелком. В качестве нижней границы нормы и оптимальной обеспеченности витаминами использовали критерии, обоснованные ранее [1, 3]. Для оценки достоверности различий между показателями групп обследованных использовали непараметрические критерии, для выявления статистической связи между переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Обследованные юные теннисисты были хорошо обеспечены витамином С. Лишь у одного спортсмена концентрация АК в сыворотке крови находилась на маргинальном уровне - вблизи нижней границы нормы (0,4 мг/дл), а у подавляющего большинства (48 из 57 обследованных) превышала уровень, принятый за оптимальный (≥50 мМ).

Обеспеченность другими витаминами была существенно хуже. Дефицит витаминов B_2 и Е обнаруживался примерно с одинаковой частотой, а недостаточность витамина А выявлялась реже. Так, сниженная концентрация в сыворотке крови рибофлавина (<5 нг/мл) обнаруживалась у 42,1% обследованных, α- + γ-токоферолов (<0,8 мг/дл) – у 36,8% теннисистов, при этом еще у двоих спортсменов суммарное содержание токоферолов соответствовало нижней границе нормы. Пониженный уровень ретинола (<30 мкг/дл) выявлялся у каждого

четвертого теннисиста (у 24,6%), а β-каротина (<10 мкг/дл) - у 15,8% обследованных.

Оптимально обеспечены рибофлавином (>10 нг/мл) оказалось всего 3 юных спортсмена. Оптимальному уровню соответствовала концентрация α-токоферола, соотнесенная с холестерином (>5,2 мкМ/мМ), лишь у 9 теннисистов, β-каротина - у 7 обследованных.

При отсутствии гендерных изменений в показателях витаминной обеспеченности обнаружены возрастные различия. Между возрастом обследованных и концентрацией в сыворотке крови АК (ρ=-0,525, $p<0,001$) и ретинола (ρ=0,649, $p<0,001$) выявлена разнонаправленная ранговая корреляция. Медианная концентрация АК с возрастом снижалась: у детей 7-10 лет она была выше в 1,35 раза по сравнению с показателем детей 11-14 лет ($p=0,002$) и в 1,4 раза, чем у более старших обследованных ($p=0,001$). Концентрация ретинола в сыворотке крови, наоборот, с возрастом повышалась: у подростков 11-14 лет и 15-17 лет она была соответственно на 26,4% и 34,6% выше, чем у детей младшего возраста ($p<0,001$). При этом пониженный уровень ретинола у детей старшего возраста не обнаруживался, а у самых младших теннисистов встречался в 5 раз чаще, чем среди детей 11-14 лет (52,2% против 10,0%, $p<0,01$). Относительно β-каротина наблюдалась противоположная картина: если среди детей 7-10 лет недостаточный уровень каротиноида был выявлен только у одного ребенка, то среди детей 11-14 лет он встречался чаще в 7 раз (у 30,0%, $p<0,05$), а среди детей старше 15 лет - в 3,3 раза (14,3%, $p>0,05$). Между концентрацией в сыворотке крови АК и ретинола выявлена отрицательная корреляция (ρ=-0,351, $p<0,001$), а между уровнем АК и β-каротином - положительная (ρ=0,338, $p<0,001$).

Адекватно обеспечены всеми изученными витаминами были 13 юных спортсменов, у 11 теннисистов на фоне адекватной обеспеченности витаминами-антиоксидантами (С, А, Е и бета-каротином) выявлялся дефицит витамина B_2. У 15 спортсменов обнаруживался недостаток какого-либо одного антиоксиданта, у 7 детей дефицит одного антиоксиданта дополнялся недостаточностью витамина B_2. Пять обследованных имели недостаточность двух антиоксидантов, который сочетался с дефицитом витамина B_2 еще у 6 человек.

Выводы. Несмотря на хорошую обеспеченность витамином С, анализ показателей витаминного статуса юных теннисистов в целом выявил наличие сочетанной неадекватной обеспеченности витаминами-антиоксидантами и витамином B_2, что свидетельствует о необходимости индивидуальной коррекции рациона за счет более широкого включения продуктов-витаминоносителей и дополнительного приема специализированной пищевой продукции.

Источник финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания по теме FGMF-2025-0002.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методы оценки витаминной обеспеченности населения : учеб-метод. пособие / В. Б. Спиричев, В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская [и др.]. – М. : Альтекс, 2001. – 68 с.

2. Exploring the Relationship between Micronutrients and Athletic Performance: A Comprehensive Scientific Systematic Review of the Literature in Sports Medicine / H. A. Ghazzawi, M. A. Hussain, K. M. Raziq [et al.] // Sports (Basel). – 2023. – Vol. 11, № 6. – P. 109. – doi: 10.3390/sports11060109.

3. Gey, K. F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health / K. F. Gey // Biofactors. – 1998. – Vol. 7, № 1-2. – P. 143–174.

ГИПЕРФИБРИНОГЕНЕМИЯ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ

Ганчар Е.П.[1], Кутас С.Н.[2]

[1]Гродненский государственный медицинский университет
[2]Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

Актуальность. Беременность сопровождается физиологической перестройкой системы гемостаза, направленной на снижение риска кровопотери во время родов и в раннем послеродовом периоде [1]. Одним из характерных лабораторных проявлений этих изменений является повышение уровня фибриногена – ключевого белка коагуляционного каскада, участвующего в формировании фибринового тромба. По мере прогрессирования беременности концентрация фибриногена постепенно увеличивается и в третьем триместре достигает максимальных значений. Если у небеременных женщин уровень фибриногена составляет в среднем 2-4 г/л, то в конце беременности он может повышаться до 5-6 г/л и более, что рассматривается как физиологическая адаптация организма к родоразрешению [2, 3].

Несмотря на физиологический характер гиперкоагуляционных изменений, повышение уровня фибриногена традиционно рассматривается как возможный маркер тромботического риска. Вместе с тем данные литературы свидетельствуют о том, что гиперфибриногенемия во второй половине беременности нередко носит адаптационный характер и не всегда сопровождается развитием тромботических осложнений [1, 4].

В связи с этим изучение диагностической значимости гиперфибриногенемии и её взаимосвязи с течением беременности и акушерскими осложнениями представляет научный и практический интерес.

Цель. Оценить диагностическую значимость гиперфибриногенемии в III триместре беременности, определить её связь с акушерскими осложнениями и проанализировать исходы беременности.

Материалы и методы исследования. Проведено сравнительное клинико-лабораторное исследование течения беременности у женщин в третьем триместре гестации. В исследование были включены 146 беременных, которые в зависимости от уровня фибриногена были распределены на две группы.

Основную группу составили 78 беременных с гиперфибриногенемией (уровень фибриногена >6,5 г/л). Контрольную группу составили 68 беременных с концентрацией фибриногена, соответствующей физиологическим значениям для данного срока беременности. У всех участниц исследования проводилась комплексная клинико-лабораторная оценка, включавшая анализ следующих показателей: возраст беременных; индекс массы тела; показатели коагулограммы; наличие акушерских осложнений; особенности течения родов; перинатальные исходы.

Лабораторная оценка системы гемостаза проводилась с использованием стандартных методов определения показателей коагуляции.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием методов вариационной статистики. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Для оценки достоверности различий между группами применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для анализа различий между качественными показателями использовался χ^2-критерий Пирсона. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ лабораторных данных показал, что средний уровень фибриногена в основной группе составил 6,95 ± 0,4 г/л, тогда как в контрольной группе данный показатель был достоверно ниже – 5,2 ± 0,3 г/л ($p<0,001$). Средний возраст беременных существенно не различался между группами и составил 29,8±4,1 года в основной группе и 28,9±3,7 года в контрольной группе ($p=0,28$), что свидетельствует о сопоставимости исследуемых групп.

В ходе исследования была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем фибриногена и индексом массы тела беременных ($r=0,41$; $p<0,01$). Средний индекс массы тела у пациенток основной группы составил 28,1±3,4 кг/м², тогда как в контрольной группе – 25,3±2,9 кг/м² ($p<0,01$). Полученные данные свидетельствуют о статистически значимой ассоциации гиперфибриногенемии с избыточной массой тела и ожирением.

Преэклампсия была диагностирована у 11 беременных основной группы (14,1%), тогда как в контрольной группе данное осложнение наблюдалось у 2 пациенток (2,9%). Различия между группами достигали статистической значимости ($\chi^2=4,2$; $p =0,04$). Также была выявлена корреляционная связь слабой силы между уровнем фибриногена и развитием преэклампсии ($r=0,29$; $p=0,02$).

Помимо преэклампсии, в основной группе отмечалась несколько более высокая частота других осложнений беременности. Гестационный сахарный диабет был выявлен у 9 беременных основной группы (11,5%) и у 5 пациенток контрольной группы (7,4%) ($p=0,31$). Хроническая плацентарная недостаточность наблюдалась у 8 женщин основной группы (10,3%) и у 4 женщин контрольной группы (5,9%) ($p=0,34$). Задержка роста плода была зарегистрирована у 6 беременных основной группы (7,7%) и у 3 пациенток контрольной группы (4,4%) ($p=0,41$). Следует отметить, что указанные

осложнения встречались несколько чаще в основной группе, однако статистически значимых различий между группами по данным показателям выявлено не было (p>0,05).

Несмотря на наличие гиперфибриногенемии, в исследуемой выборке не было зарегистрировано случаев венозного тромбоза или тромбоэмболических осложнений. Это подтверждает данные литературы о том, что изолированное повышение уровня фибриногена в III триместре беременности не является самостоятельным предиктором тромботических событий [5].

Большинство беременностей завершилось благоприятно. Доношенные роды произошли у 61 женщины основной группы (78,2%) и у 52 женщин контрольной группы (76,5%) (p=0,79). Средняя масса новорождённых составила: 3310 ± 420 г в основной группе; 3260 ± 390 г в контрольной группе (p = 0,48). Состояние новорождённых по шкале Апгар на 5-й минуте в обеих группах оценивалось в 8–9 баллов, что свидетельствует об удовлетворительных неонатальных исходах.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гиперфибриногенемия в III триместре беременности чаще носит адаптационный характер и отражает физиологическую активацию системы гемостаза.

Выводы. 1. Повышение уровня фибриногена в III триместре беременности является распространённым лабораторным феноменом, связанным с физиологической активацией системы гемостаза. 2. Установлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем фибриногена и индексом массы тела беременных (r=0,41; p<0,01). 3. Гиперфибриногенемия достоверно чаще наблюдается у беременных с преэклампсией (p = 0,04). 4. Изолированное повышение уровня фибриногена не сопровождалось развитием тромботических осложнений в исследуемой выборке. 5. В большинстве случаев беременность при гиперфибриногенемии завершалась благоприятными перинатальными исходами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гемостаз и беременность: сложности и пути решения / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, Д. Х. Хизроева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 110-121.

2. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 32–39.

3. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications / E. Koltsova, A. Balandina, I. Serebriyskiy [et al.] // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2016. – Vol. 42 (07). – P. 696-716.

4. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard [et al.] // Klajnbard Thromb Haemost. – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 718-727.

5. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions / D. Varrias, M. Spanos, D. G. Kokkinidis [et al.] // Vasc Health Risk Manag. – 2023. – Vol. 19. – P. 469-484.

МЕТАБОЛОМНЫЕ МАРКЕРЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ: АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНОГО ПРОФИЛЯ И ПОСТРОЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Ганчар Е.П., Гутикова Л.В., Наумов А.В., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Преэклампсия (ПЭ) представляет собой одно из наиболее значимых и сложных акушерских осложнений, возникающее после 20-й недели беременности и характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с признаками системного поражения органов-мишеней, включая почки, печень, центральную нервную систему и систему гемостаза. Частота ПЭ составляет от 2 до 8% всех беременностей, однако вклад данной патологии в структуру материнской и перинатальной смертности существенно превышает её распространённость. ПЭ ассоциирована с высоким риском задержки роста плода, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, эклампсии и долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений у матери [1, 2]. Несмотря на многолетние исследования, патогенез ПЭ остаётся предметом активной научной дискуссии. Центральным звеном патогенеза является дисбаланс вазоактивных факторов, снижение биодоступности оксида азота (NO), активация оксидативного стресса и системного воспалительного ответа. В этих условиях формируется характерный клинический фенотип – гипертензия, протеинурия и мультиорганная дисфункция. Несмотря на накопленные данные о метаболических нарушениях при ПЭ, остаётся недостаточно изученным вопрос о комбинированной диагностической ценности отдельных аминокислот и их производных. Большинство исследований фокусируется на единичных маркерах, тогда как многофакторный анализ может позволить создать более точные и клинически применимые модели [3].

В этой связи представляется актуальным комплексное исследование аминокислотного профиля плазмы крови у беременных с ПЭ с применением многофакторного статистического анализа для выявления оптимальной комбинации метаболомных маркеров.

Цель – оценить аминокислотный дисбаланс у беременных с ПЭ и определить маркеры, обладающие диагностической значимостью.

Материалы и методы исследования. Обследованы 102 беременные женщины: 52 пациентки с ПЭ, 50 женщин с физиологической беременностью (контроль). Критерии включения: срок гестации 26–40 недель, возраст 18–45 лет, одноплодная беременность. Диагноз ПЭ устанавливался при наличии АД ≥140/90 мм рт. ст. и протеинурии ≥0,3 г/л. Концентрации 43 аминокислот и их производных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Agilent 1200). Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 10.0. Использовали критерий Манна–Уитни ($p<0,05$). Для построения диагностической модели применяли множественную

логистическую регрессию с предварительным отбором переменных методом Boruta. Эффективность оценивали по ROC-анализу.

Результаты и их обсуждение. У пациенток с ПЭ выявлены достоверные изменения 18 аминокислот и их производных ($p<0,05$). Наиболее выраженные изменения аминокислотного профиля у беременных с преэклампсией характеризовались снижением концентраций глутатиона (GSH), глицина (Gly), аргинина (Arg), цитруллина (Ctr), асимметричного диметиларгинина (ADMA) и аспартата (Asp) по сравнению с группой контроля. Одновременно отмечалось достоверное повышение уровней симметричного диметиларгинина (SDMA), глутамина (Gln) и гомоцистеата (HCA).

Выявленный дисбаланс отражает комплексные нарушения редокс-гомеостаза, аргинин-цитруллинового цикла и метаболической регуляции, характерные для преэклампсии.

Многофакторный регрессионный анализ позволил выделить оптимальную диагностическую модель, включающую четыре независимых параметра: ADMA, Gly, Asp, SDMA.

Получено регрессионное уравнение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где

p – диагностический индекс;

$z = b_0 + b_1 \times [ADMA] + b_2 \times [Gly] + b_3 \times [Asp] + b_4 \times [SDMA]$;

$b_0 = 4,86$;

$b_1 = -5,6$;

$b_2 = -0,029$;

$b_3 = 0,0145$;

$b_4 = 3,32$;

e – основание натурального логарифма (e = 2,718);

и при значении p более 0,611 диагностируют ПЭ.

Точность диагностики ПЭ предложенным методом составляет 85,3%, чувствительность – 80,8%, специфичность – 92,0%. AUC = 0,913 (95% ДИ 0,858–0,968). Положительное отношение правдоподобия – 10,1.

Приводим примеры, подтверждающие возможность применения метода.

Пример 1. Беременная 29 недель с артериальной гипертензией и протеинурией 0,5 г/л. Концентрации: ADMA – 1,11 мкмоль/л, Gly – 124,5 мкмоль/л, Asp – 96,4 мкмоль/л, SDMA – 0,444 мкмоль/л. Диагностический индекс p = 0,11 (<0,611). ПЭ исключена. Диагностирована гестационная гипертензия на фоне обострения хронического пиелонефрита. После лечения состояние стабилизировалось. Беременность завершилась своевременными родами, ребёнок доношенный.

Пример 2. Беременность 31–32 недели, АД 150/90 мм рт. ст. ADMA – 0,892 мкмоль/л, Gly – 97,6 мкмоль/л, Asp – 146,5 мкмоль/л, SDMA – 0,788

мкмоль/л. Диагностический индекс p = 0,855 (>0,611). Диагностирована умеренная ПЭ, подтверждённая клинически. Проведено досрочное родоразрешение в связи с прогрессированием тяжести состояния.

Полученные результаты подтверждают значимую роль аминокислотного дисбаланса в патогенезе ПЭ. ADMA, являясь эндогенным ингибитором NO-синтазы, отражает степень эндотелиальной дисфункции – ключевого звена формирования гипертензивных нарушений при ПЭ. SDMA – рассматривается как индикатор нарушения почечной функции и системной метаболической перестройки, нередко сопутствующих заболеванию. Gly, входящий в состав антиоксидантной системы и участвующий в синтезе глутатиона, характеризует состояние редокс-гомеостаза, тогда как Asp, вовлечённый в энергетический обмен и цикл мочевины, отражает особенности метаболической адаптации организма при патологической беременности.

Таким образом, совокупная оценка указанных показателей позволяет интегрально охарактеризовать основные патогенетические механизмы ПЭ – эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс и метаболическую дисрегуляцию. Высокая специфичность предложенной модели имеет существенное значение для дифференциальной диагностики ПЭ, гестационной артериальной гипертензии, гестационной протеинурии. Дополнительным преимуществом является возможность интеграции разработанного алгоритма в многофакторные диагностические схемы с включением ангиогенных маркеров (sFlt-1/PlGF), что может повысить точность стратификации риска и клиническую применимость метода.

Выводы. Разработан диагностический способ выявления ПЭ, основанный на количественной оценке четырех аминокислотных маркеров – ADMA, SDMA, Gly и Asp. Предложенная модель продемонстрировала высокие диагностические характеристики: точность 85,3%, чувствительность 80,8% и специфичность 92,0%. Применение данного подхода расширяет возможности лабораторной диагностики ПЭ и способствует более точной стратификации риска. Включение аминокислотных маркеров в клинические алгоритмы может повысить эффективность персонализированного ведения беременности и оптимизировать тактику наблюдения пациенток группы риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts, J. M. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies) / J. M. Roberts // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2024. – Vol. 94. – P. 102480. – doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102480.

2. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226 (2S). – P. S844-S866. – doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.

3. Maternal Amino Acid Status in Severe Preeclampsia: A Cross-Sectional Study / N. Prameswari, R. Irwinda, N. Wibowo, Y. B. Saroyo // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1019. – doi: 10.3390/nu14051019.

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Ганчар Е.П.[1], Демина О.В.[2]

[1]Гродненский государственный медицинский университет
[2]Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

Актуальность. Преэклампсия (ПЭ) является одним из ключевых гипертензивных осложнений беременности и вносит существенный вклад в структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всём мире. В последние годы особое внимание уделяется изучению роли метаболических и иммунологических факторов в патогенезе данного состояния [1]. Дефицит витамина D у беременных рассматривается как один из возможных факторов риска развития плацентарной дисфункции, включая ПЭ, задержку роста плода и преждевременные роды [2, 3]. По данным различных исследований, недостаточная обеспеченность витамином D выявляется у 40-70% беременных женщин. В странах с умеренным климатом, включая регионы Восточной Европы, дефицит витамина D у беременных встречается особенно часто, что обусловлено ограниченной инсоляцией и недостаточным поступлением данного витамина с пищей [4]. Несмотря на значительное количество проведённых исследований, роль дефицита витамина D в развитии ПЭ остаётся дискуссионной, что обусловливает актуальность дальнейшего изучения данного вопроса [3, 5].

Цель. Изучить частоту дефицита/недостаточности витамина D, у беременных с ПЭ, проживающих в Гродненском регионе Республике Беларусь.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное сравнительное исследование с участием 106 беременных женщин, наблюдавшихся в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Все пациентки были разделены на две группы: основная группа – 56 беременных с клинически диагностированной ПЭ; контрольная группа – 50 беременных с физиологическим течением беременности. Исследование проводилось в осенне-зимний период.

Диагностика ПЭ проводилась в соответствии с критериями Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) и современными международными рекомендациями по диагностике гипертензивных расстройств беременности.

Концентрация общего 25(OH)D определялась в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определение выполнялось с использованием твердофазного «сэндвич»-варианта ИФА с применением набора Human 25-Dihydroxy Vitamin D ELISA Kit (Cat. № E1981Hu). Интерпретация полученных результатов проводилась в соответствии с международными рекомендациями: уровень 25(OH)D в сыворотке крови <20 нг/мл расценивался как дефицит витамина D, 20–29 нг/мл – как недостаточность, 30–80 нг/мл – как оптимальная обеспеченность организма

витамином D. Дополнительно анализировали возраст пациенток, индекс массы тела, срок гестации и показатели артериального давления.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA 10.0, база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2010.

Результаты и их обсуждение. Возраст обследованных пациенток варьировал от 20 до 38 лет. Средний возраст женщин основной группы составил 30,8 ± 4,6 года, тогда как в контрольной группе – 29,7 ± 4,2 года; статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$). Средний индекс массы тела (ИМТ) у беременных с ПЭ составил 28,1 ± 3,9 кг/м², тогда как в контрольной группе данный показатель был достоверно ниже и составил 25,6 ± 3,4 кг/м² ($p<0,05$), что свидетельствует о более высокой распространённости избыточной массы тела среди пациенток с ПЭ.

Срок гестации на момент обследования варьировал от 28 до 36 недель беременности. Средний срок беременности в основной группе составил 32,4 ± 2,1 недели, в контрольной группе – 31,9 ± 2,3 недели; статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

Показатели артериального давления у пациенток основной группы были достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Среднее значение систолического артериального давления у женщин с ПЭ составило 151,6 ± 12,4 мм рт. ст., диастолического – 96,8 ± 8,7 мм рт. ст., тогда как у беременных с физиологическим течением беременности соответствующие показатели составили 118,3 ± 9,6 мм рт. ст. и 74,5 ± 7,2 мм рт. ст. соответственно ($p<0,05$).

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и сроку гестации, что позволяет минимизировать влияние данных факторов на интерпретацию полученных результатов.

Средняя концентрация витамина D в сыворотке крови у беременных основной группы составила 11,8 ± 5,6 нг/мл, тогда как в контрольной группе данный показатель был достоверно выше и составил 26,4 ± 6,2 нг/мл ($p<0,05$).

Анализ распределения пациенток по уровню обеспеченности витамином D показал, что дефицит витамина D (<20 нг/мл) выявлялся у всех беременных с ПЭ – 56 пациенток (100%), тогда как в контрольной группе данный показатель отмечался значительно реже и диагностирован у 13 женщин (26%). Недостаточность витамина D (20-29 нг/мл) была выявлена у 18 пациенток контрольной группы (36%). Нормальный уровень витамина D (≥30 нг/мл) определялся у 19 беременных контрольной группы (38%).

Полученные данные согласуются с результатами ряда международных исследований, указывающих на связь между снижением уровня витамина D и повышенным риском развития гипертензивных осложнений беременности. В настоящее время установлено, что витамин D участвует в регуляции иммунного ответа, процессов инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки. Дефицит данного витамина может приводить к нарушению плацентации, развитию эндотелиальной дисфункции

и формированию плацентарной недостаточности, которые рассматриваются как ключевые механизмы патогенеза ПЭ [3, 4].

Практическое значение полученных результатов заключается в возможности использования определения уровня витамина D в качестве дополнительного маркера при формировании группы повышенного риска развития ПЭ. Ранняя диагностика дефицита витамина D может способствовать своевременной коррекции метаболических нарушений и потенциальному снижению риска развития плацентарной дисфункции.

Выводы. 1. У беременных с ПЭ, проживающих в Гродненском регионе Республики Беларусь, выявлено достоверное снижение уровня витамина D в сыворотке крови по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности (11,8 ± 5,6 нг/мл против 26,4 ± 6,2 нг/мл; $p < 0,05$). 2. Дефицит витамина D (<20 нг/мл) зарегистрирован у всех пациенток с ПЭ (100%), тогда как в контрольной группе данный показатель выявлен значительно реже – у 26% беременных. Недостаточность витамина D (20–29 нг/мл) отмечена у 36% женщин контрольной группы, а нормальный уровень витамина D (≥30 нг/мл) – у 38% пациенток. 3. Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли дефицита витамина D в формировании плацентарной дисфункции и патогенезе ПЭ. 4. Определение уровня витамина D у беременных может рассматриваться как дополнительный лабораторный показатель при формировании группы повышенного риска развития ПЭ и других плацентарных осложнений беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chiang, Y. T. The Pathophysiological, Genetic, and Hormonal Changes in Preeclampsia: A Systematic Review of the Molecular Mechanisms / Y. T. Chiang, K. M. Seow, K. H. Chen // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, № 8. – P. 4532.

2. Vitamin D and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / A. AlSubai, M. H. Baqai, H. Agha [et al.] // SAGE Open Med. – 2023. – Vol. 11. – P. 20503121231212093.

3. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor of Preeclampsia during Pregnancy / C. Giourga, S. K. Papadopoulou, G. Voulgaridou [et al.] // Diseases. – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 158.

4. Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / K. Moghib, T. I. Ghanm, A. Abunamoos [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 852.

5. Vitamin D deficiency in Ukraine: current evidence / N. V. Grygorieva, T. Y. Solonenko, A. S. Musiienko, M. A. Bystrytska // BMC Nutr. – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 49.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЭРИТРОЦИТОЗ У РЕБЕНКА: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ С ВЫЯВЛЕНИЕМ НОВОГО ВАРИАНТА В ГЕНЕ *EPOR*

Гурьянова И.Е., Жаранкова Ю.С., Бобрик П.Ю., Любушкин А.В., Серафимович А.С., Вертёлко В.Р., Солнцева А.В.

Республиканский научно-исследовательский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Актуальность. Эритроцитоз характеризуется увеличением уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов в периферической крови. Он может быть первичным, обусловленным нарушениями в эритроидном ростке, или вторичным и связанным с внешними факторами, включая гипоксию или избыточную продукцию эритропоэтина. Наиболее распространенной формой первичного эритроцитоза является истинная полицитемия, ассоциированная с вариантами в гене *JAK2*, выявляемыми примерно у 98% пациентов [1]. Несмотря на то, что в литературе описаны отдельные генетические варианты при JAK2-негативной полицитемии, у значительной доли пациентов с эритроцитозом, даже после исключения вторичных причин, этиология заболевания остается неустановленной [1]. В числе наследственных форм эритроцитоза при JAK2-негативной полицитемии особое место занимает первичная семейная и врожденная полицитемия, обусловленная вариантами в гене *EPOR*. Эти варианты вызывают гиперчувствительность эритроидных клеток к эритропоэтину за счет нарушения механизмов негативной регуляции сигнального пути, что проявляется повышением продукции эритроцитов с раннего возраста [2]. Несмотря на редкость заболевания, выявление таких вариантов имеет принципиальное значение для дифференциальной диагностики и выбора тактики ведения пациентов.

Цель. Поиск генетической причины эритроцитоза у пациента детского возраста.

Материалы и методы исследования. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полноэкзомное секвенирование выполняли на генетическом анализаторе DNBSEQ-G50 (MGI, Китай) с использованием набора для подготовки библиотек MGIEasy FS Library Prep Set (MGI, Китай) и зондов Exome Capture V5 Probe Set (MGI, Китай). Биоинформатическую обработку данных проводили с использованием платформы ZLIMS (MGI, Китай) с последующей аннотацией и фильтрацией вариантов в онлайн-ресурсе Franklin (Qiagen, Германия). Выявленные варианты анализировали с применением онлайн-ресурсов Varsome (https://varsome.com) и ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/). Подлинность наличия вариантов с частотой встречаемости в популяциях <1% (по gnomAD) проверяли в Integrative Genomics Viewer (Broad Institute, Великобритания). Подтверждение выявленного клинически-значимого варианта осуществляли методом автоматического секвенирования по Сенгеру на анализаторе 3500 Applied

Biosystems (Thermo Scientific, США) с праймерами собственного дизайна, синтезированными компанией Праймтех (Беларусь).

Результаты и их обсуждение. Пациент (2014 г.р.) впервые направлен на обследование в возрасте 8 лет в связи с выявленным повышением уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов. При первичном осмотре отмечались гиперемия кожных покровов лица и умеренная спленомегалия. По данным общего анализа крови выявлено повышение гемоглобина до 194 г/л, эритроцитов до $7{,}15\times10^{12}$/л и гематокрита до 62%, при нормальных значениях лейкоцитов и тромбоцитов. В течение 3 месяцев сохранялся стойкий эритроцитоз, в связи с чем пациенту дважды выполнялась эксфузия крови.

Для исключения вторичных причин эритроцитоза пациент обследован пульмонологом и нефрологом; патологии дыхательной и мочевыделительной систем не выявлено.

По результатам полноэкзомного секвенирования в гене *EPOR* (NM_000121.4) обнаружена ранее неописанная гетерозиготная делеция c.1300delC, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременному стоп-кодону (p.Gln434SerfsTer19). Согласно данным Germline Variant Classification (Varsome) вариант классифицирован как вероятно патогенный. По данным ресурса gnomAD Genomes (v2.1), частота встречаемости данного варианта в популяциях отсутствует.

Выявленный вариант локализуется в области цитоплазматического домена рецептора эритропоэтина, являющейся ключевой зоной регуляции сигнального пути. Большинство патогенных вариантов в гене *EPOR* представляют собой транкатирующие варианты в этой области, приводящие к укорочению С-концевого участка белка [3]. Обнаруженный нами вариант (p.Gln434SerfsTer19) затрагивает ту же функционально значимую область, что и ранее описанные патогенные варианты p.Pro431Valfs19, p.Pro449Hisfs4 и p.Trp439*, влияющие на участки, ответственные за негативную регуляцию сигнального пути и ассоциированные с первичной семейной полицитемии [2]. Это позволяет рассматривать данный участок как «горячую точку» в гене *EPOR*. Механизм патогенеза при таких вариантах связан с утратой тирозиновых остатков в С-концевом домене рецептора, необходимых для связывания белков негативной регуляции (SHP-1, SOCS). В результате происходит пролонгированная активация JAK2/STAT-сигнального пути и гиперчувствительность эритроидных клеток к эритропоэтину [4].

Клинически EPOR-ассоциированная полицитемия характеризуется изолированным эритроцитозом, нормальными показателями других ростков кроветворения и, как правило, сниженным уровнем эритропоэтина. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и может имитировать истинную полицитемию, однако отличается отсутствием клонального миелопролиферативного процесса [2]. По данным литературы, варианты в гене *EPOR* выявляются приблизительно у 12-15% пациентов с JAK2-негативным эритроцитозом [3]. Это подчеркивает важность применения полноэкзомного секвенирования в диагностике подобных состояний.

В представленном случае отсутствие клинически-значимых вариантов в гене *JAK2*, нормальные показатели других ростков кроветворения и выявление транкатирующего варианта в гене *EPOR* позволяют установить диагноз первичной семейной/врожденной полицитемии.

Выводы. У пациента с JAK2-негативным эритроцитозом выявлен ранее неописанный вариант c.1300delC в гене *EPOR*, приводящий к сдвигу рамки считывания и укорочению цитоплазматического домена рецептора. Данный вариант подтверждает ключевую роль нарушения механизмов негативной регуляции сигнального пути в патогенезе первичной семейной полицитемии и расширяет спектр известных патогенных изменений гена *EPOR*. Полноэкзомное секвенирование демонстрирует свою эффективность при диагностике JAK2-негативного эритроцитоза и может быть рекомендовано для точной диагностики и дифференциального ведения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Whole exome sequencing reveals novel variants in unexplained erythrocytosis / H. Khurana, B. Muthusamy, U. Yanamandra [et al.] // OMICS. – 2023. – Vol. 27, № 7. – P. 299-304. – DOI: 10.1089/omi.2023.0059.

2. Identification of two novel EPOR gene variants in primary familial polycythemia / L. Lo Riso, G. Vargas-Parra, G. Navarro [et al.] // Genes. – 2022. – Vol. 13, № 10. – P. 1686. – DOI: 10.3390/genes13101686.

3. de la Chapelle, A. Truncated erythropoietin receptor causes familial polycythemia / A. de la Chapelle, A. L. Traskelin, E. Juvonen // Proc Natl Acad Sci USA. – 1993. – Vol. 90, № 10. – P. 4495-4499.

4. Congenital erythrocytosis and hereditary thrombocytosis / C. Bento, M.F. McMullin, B. Gardie [et al.] // COST (European Cooperation in Science and Technology). – Brussels, Belgium, 2015.

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ХОЛОДОВОЙ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В ДЕБЮТЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Дружинина Т.А.[1], Горькова Г.В.[1,2], Левашова О.А.[1], Сысоева А.С.[1]

[1] Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза

[2] Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн, Саратов, Российская Федерация

Актуальность. Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) относятся к редким гетерогенным заболеваниям, в отличие от анемий другой этиологии. При этом диагностика АИГА с холодовыми агглютининами на начальных этапах заболевания в ряде случаев затруднена вследствие невыраженности гемолитического и преобладания симптоматики гипоксического синдромов [1]. Определяющую роль в диагностике АИГА

и дифференциальной диагностики с другими видами анемий играют данные лабораторных исследований.

Цель работы состояла в дифференциальной диагностике наиболее распространенной анемии хронических заболеваний (АХЗ) с начальными стадиями АИГА с холодовыми агглютининами на примере клинического случая.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ гематологических, биохимических, иммунологических показателей.

Результаты и обсуждение. Клинический случай. Пациентка Б., 54 года 02.02.2026 г. обратилась в поликлинику ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» с жалобами на слабость, одышку при незначительной нагрузке. Считает себя больной с декабря 2025 г., когда стала отмечать повышение температуры тела до фебрильных цифр, ломоту в теле. Самостоятельно принимала антибактериальные препараты (азитромицин) с положительным эффектом (нормализация температуры тела). Status praesens: кожа, видимые слизистые бледные, сыпи нет. В зеве спокойно, язык влажный. Сердечные тоны ясные, ритм не нарушен. В легких аускультативно жесткое дыхание, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка, лимфоузлы не пальпируются. Физиологические отправления в норме. Отеков нет. Пациентка госпитализирована с диагнозом анемия хронических заболеваний для поиска возможного источника хронического кровотечения.

При автоматизированном подсчете клеток крови в пробирке с ЭДТА визуализировались агглютинаты в виде крупных хлопьев на фоне плазмы; после прогревания при 37°С агглютинаты трансформировались в мелкодисперсный осадок, «мелкий песок». Показатели эритроцитов после прогревания крови достоверно увеличились. Заключение: выявлен феномен холодовой агглютинации. При более детальном опросе пациентки выявлена синюшность мочек ушей на холоде.

В общем анализе крови (ОАК) обращает внимание снижение следующих показателей: Нв – 65 г/л, Er - 1,85 х 10^{12}/л, незначительное повышение МСН-35,3 фл, повышение RDV-CV до 18,7%, наличие бимодальной гистограммы, что характеризует картину красной крови как анемию с анизоцитозом эритроцитов и ретикулоцитозом – 5,7 %, а также с наличием холодовых агглютининов. Для АХЗ характерно развитие нормо- или гипохромной анемии с нормальным уровнем ретикулоцитов. Высокая СОЭ (67 мм/ч), вероятно, обусловлена наличием холодовых агглютининов.

Для дифференциальной диагностики анемий большое значение имеют показатели железа сыворотки, трансферрина и ферритина. Так для АИГА характерно повышение уровня железа сыворотки вследствие гемолиза эритроцитов (в нашем случае оно составило 54,5 мкмоль/л), тогда как при АХЗ его уровень снижается.

Уровень трансферрина у пациентки оставался в пределах нормальных значений – 2,73 г/л, вследствие достаточного (и даже повышенного уровня

железа), тогда как у пациентов с АХЗ его значения падают ниже нормы, что соответствует низкой концентрации железа в сыворотке.

Изменения уровня ферритина имели одинаковую направленность – повышение (в нашем случае он составил 229 нг/мл). Однако, это обусловлено разными факторами, лежащими в основе патогенеза этих анемий: увеличением уровня гепсидина и, соответственно, ферритина при АХЗ; и большим количеством железа, образующимся при гемолизе эритроцитов с последующим образованием ферритина.

Обращает внимание увеличение билирубина за счет фракции непрямого билирубина (билирубин общий – 53,94; непрямой – 48,4 мкмоль/л) и активности ЛДГ (703 Ед/л), что обусловлено повышенным гемолизом эритроцитов. Другие биохимические показатели свидетельствовали об отсутствии изменений белкового, углеводного, липидного обмена и активности ферментных систем печени.

При проведении врачебного консилиума с участием заведующей лабораторией был выставлен предварительный клинический диагноз: аутоиммунная гемолитическая анемия.

Наличие незначительных клинических признаков АИГА, обусловленной холодовыми агглютининами, у пациентки могло быть следствием начальных этапов заболевания, когда проявления гемолитического синдрома минимальны и на первый план выступает гипоксический синдром.

Далее пациентка переведена в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» в отделение онкологии и гематологии.

Для оценки клеточного состава костномозгового кроветворения проведена стернальная пункция. Данные миелограммы: костный мозг нормоклеточный. Гиперплазия эритроидной ткани. Гранулоцитарный росток угнетен. Мегакариоцитарный росток не изменен. Бластные клетки 0,5%. Гиперплазия эритроидного ростка свидетельствовала о компенсаторной реакции красного ростка кроветворения в ответ на разрушение эритроцитов на периферии, об этом может свидетельствовать и повышение уровня эритропоэтина (402 мкМЕ/мл).

С целью исключения хромосомных аномалий, ведущих к развитию макроцитарной анемии, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластических синдромов было проведено цитогенетическое исследование методом FISH, в ходе которого не выявлена делеция генов 5q33, 5q31, 7q22, 7q46.

Как известно тригерром в развитии аутоиммунной патологии могут быть антигены микроорганизмов, дающих перекрестную реакцию с антигенами собственных тканей и клеток. Вследствие этого были проведены исследования на наличие антител к вирусу Эпштейн-Барр (выявлены Ig G антитела), Helicobacter pylori (выявлены Ig G антитела) - свидетельствующие о перенесенных инфекциях, а также к вирусу простого герпеса 1, 2 типов – Ig M, G; вирусу опоясывающего герпеса – результаты отрицательные.

Также у пациентки обнаружен высокий титр антистрептолизиновых антител (АСЛО – 942 МЕ/мл), что свидетельствовало о недавно перенесенной

стрептококковой инфекции. Роль стрептококковой инфекции как триггера аутоиммунных процессов, ведущих к развитию ревматизма, васкулита, нервно-психических расстройств широко обсуждается [3]. Однако, развитие гемолитической анемии с холодовыми агглютининами как следствие стрептококковой инфекции встретилось нам лишь в единичной работе [2].

С целью исключения антифосфолипидного синдрома и других аутоиммунных состояний, ассоциированных с т.н. вторичными АИГА, проведены исследования сыворотки на наличие антител к кардиолипину, β2-гликопротеину и к двухцепочечной ДНК - результаты отрицательные. Также проведена проба Кумбса (прямая) - результат положительный от 06.02.2026 г., что свидетельствовала о наличии антител на эритроцитах.

Диагноз при выписке: D59.1 Аутоиммунная гемолитическая анемия, тяжелой степени.

Выводы. Клинический случай демонстрирует, что на начальных этапах АИГА с холодовыми агглютининами может протекать под маской АХЗ вследствие минимального гемолиза и доминирования гипоксического синдрома. Решающую роль в дифференциальной диагностике принадлежи лабораторным методам, в частности: обнаружение феномена холодовой агглютинации, гиперферритинемия на фоне парадоксально высокого уровня сывороточного железа, а также положительная проба Кумбса. Возможным триггером в представленном нами клиническом случае явилась перенесенная стрептококковая инфекция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова, А. А. Холодовая агглютининовая болезнь: современные представления о заболевании и клиническое наблюдение / А. А. Калашникова, Т. Г. Цветкова, И. С. Полежанкина // Вестник гематологии. – 2020. – № 3. – С. 1-8.

2. Hemolytic anemia in a patient with subacute bacterial endocarditis due to Streptococcus sanguis / T. Inada, K. Shirono, H. Tsuda [et al.] // Acta Haematol. – 1995. – № 2. – P. 95-97.

3. Streptococcal infection and autoimmune diseases / A. Ohashi, M.A. Murayama, Y. Miyabe [et al.] // Front. Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1361123.

МЕТАБОЛИЗМ ЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ СЕКВЕСТРИРОВАННОЙ ГРЫЖИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА В ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Жегздрин Д.В., Курбат М.Н., Бизунова О.П.

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. С каждым годом в Республике Беларусь увеличивается количество пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-

крестцового отдела позвоночника, проходящих оперативное лечение (микродискэктомия) по поводу секвестрированной грыжи межпозвонкового диска [1].

Цель исследования. Выявить различия в метаболизме заменимых (Asp – аспарагиновая кислота, Glu – глутаминовая кислота, Asn – аспарагин, Ser – серин, Gln - глутамин, Gly – глицин, Ala - аланин, Tyr – тирозин, Pro - пролин) аминокислот у пациентов, оперированных по поводу секвестрированной грыжи межпозвонкового диска в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с развившимся рецидивом грыжи диска и без рецидива грыжи диска (в течение отслеживаемого нами катамнеза).

Материалы и методы. В группу исследования включено 70 пациентов, оперированных в нейрохирургическом отделении УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно» (пациенты находились на стационарном лечении с марта по июнь 2025 года). Пациенты были разделены на следующие группы:

Группа I – 44 пациента, перенесшие операцию по удалению секвестрированной грыжи межпозвонкового диска, без развившегося рецидива грыжи диска в течение отслеживаемого нами катамнеза.

Группа II – 26 пациентов, перенесшие ранее операцию по удалению секвестрированной грыжи межпозвонкового диска, с развившимся рецидивом грыжи межпозвонкового диска.

Определение концентраций заменимых аминокислот осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на системе HPLC Agilent 1200. Изучались уровни следующих соединений: Asp – аспарагиновая кислота, Glu – глутаминовая кислота, Asn – аспарагин, Ser – серин, Gln – глутамин, Gly – глицин, Ala – аланин, Tyr – тирозин, Pro - пролин. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета Statistica 10.0. Применялись методы описательной и непараметрической статистики. Пациенты, включенные в исследование, не имели значимых различий по возрасту, социально-экономическому статусу, сопутствующей патологии ($p>0,05$) [2].

Результаты и обсуждение. При анализе полученных данных было выявлено, что концентрации Asp – аспарагиновой кислоты, Glu – глутаминовой кислота, Asn - аспарагина, Ser – серина, Gln – глутамина, Gly – глицина, Tyr – тирозина, в сравниваемых группах статистически не различается ($p>0,05$); а концентрация Ala – аланина и Pro – пролина в сравниваемых группах статистически значимо различается ($p<0,05$) (Таблица).

Таблицаь – Содержание заменимых аминокислот в плазме крови (мкмоль/л)

	Группа I	Группа II
Asp	30,002 (24,481;35,032)	29,804 (25,065; 36,520)
Glu	522,482 (428,387;585,958)	533,713 (429,511; 606,168)
Asn	135,838 (110,396;157,560)	153,402 (123,051; 182,383)
Ser	266,505 (226,755;315,025)	281,083 (243,083; 314,538)
Gln	1383,365 (1197,060;1553,145)	1479,277 (1274,078; 1640,571)
Gly	548,158 (471,754;706,180)	587,958 (473,736; 716,370)

Ala	976,326 (836,062;1240,432)	1168,007 (876,074; 1617,060)*
Tyr	169,377 (147,756; 203,296)	185,954 (157,546; 224,828)
Pro	265,277 (197,422;316,553)	304,305 (228,142; 373,489)*

Примечание – * - p<0,05 в сравнении с группой I по критерию Манна-Уитни.

Выводы. Таким образом, концентрация заменимых аминокислот аланина и пролина в группе пациентов, перенесших ранее микродискэктомию, с развившимся рецидивом грыжи межпозвонкового диска, достоверно выше, чем в группе пациентов после микродискэктомии без развившегося рецидива грыжи диска (в течение отслеживаемого нами катамнеза).

ЛИТЕРАТУРА

1. Позвоночник. Хирургическая анатомия и оперативная техника / Д. Х. Ким, А. Р. Ваккаро, К. А. Дикман [и др.]. – М. : Издательство Панфилова, 2016. – 848 с.

2. Кремер, Ю. Заболевания межпозвонковых дисков / Ю. Кремер ; под общ. ред. В. А. Широкова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2013. – 471 с.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АФЛИБЕРЦЕПТА ПРИ НЕОВАСКУЛЯРНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЁННЫХ МАКУЛЯРНЫМ ОТЁКОМ

Ильина С. Н.[1], Стасюкевич Д.А.[2], Карпович Н.В.[2], Кожецкая А.А.[2]

[1] Гродненский государственный медицинский университет

[2] Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Актуальность. Сосудистые заболевания сетчатки остаются ведущей причиной необратимой потери зрения в трудоспособном возрасте. По последним данным ВОЗ, более 160 млн человек во всём мире живут с тяжёлыми нарушениями зрения, из них ≈ 8 млн – с офтальмологической инвалидизацией [1]. Две клинические ситуации доминируют в структуре ретинальной слепоты: диабетическая ретинопатия (ДР) и тромбоз центральной вены сетчатки (ЦВС) или её ветвей.

Диабетический макулярный отёк (ДМО) развивается у каждого пятого пациента, болеющего сахарным диабетом (СД) ≥ 10 лет. В Республике Беларусь клинически значимый ДМО регистрируют у 5,2 % всех диабетиков и у 16,5 % – при наличии уже верифицированной ДР. Основным патогенетическим фактором является избыточная продукция сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), который повышает проницаемости сосудов, способствует экссудации и неоваскуляризации.

Тромбоз ЦВС и её ветвей (ТВЦВС) занимает второе место после ДР по частоте (≈ 60 % всех ретинальных сосудистых катастроф) и приводит к резкому падению остроты зрения (ОЗ) вследствие ишемии и последующего отёка макулы. Без адекватной anti-VEGF-терапии 25–30 % пациентов теряют ≥ 3 строки зрения в первые 12 месяцев (

С момента появления первых ингибиторов VEGF (ранибизумаб, 2006) и афлиберцепта (2012) интравитреальное введение этих препаратов стало «золотым стандартом» лечения неоваскулярных форм макулярных отёков. Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный белок-«ловушку», включающий домены VEGF-рецепторов 1 и 2, что обеспечивает высокое сродство к изоформам VEGF-A, -B и PlGF. Преимущество молекулы – длительное время полувыведения из витреальной полости (≈ 4–5 сут), что теоретически позволяет увеличивать интервалы между инъекциями без потери эффективности.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и безопасность интравитреального афлиберцепта у пациентов с неоваскулярными поражениями сетчатки, осложнёнными макулярным отёком, в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы исследования. Проспективное межгрупповое когортное наблюдение (2019–2025 гг.) проведено в отделении микрохирургии глаза УЗ «Гродненская университетская клиника». Исследование одобрено ЛЭК учреждения, все пациенты подписали информированное согласие. Критерии включения: Возраст ≥ 18 лет, клинический и ОКТ-подтверждённый макулярный отёк вследствие: а) тромбоза ЦВС или её височных/носовых ветвей ≤ 3 мес; б) ДР с ДМО (по критериям ETDRS)., начальная ОЗ ≤ 0,5 (Snellen), Толщина центральной сетчатки (СТС) ≥ 300 мкм (Spectralis, Heidelberg), Гемоглобин A1c ≤ 10 % (для диабетиков).

Было обследовано – 28 пациентов (31 глаз) с тромбозом ЦВС или ее ветвей, 26–69 лет (Me 54), с диабетическим макулярным отеком– 36 пациентов (45 глаз), 23–70 лет (Me 58). Пациентам с диффузным либо кистозным отеком макулярной области на фоне тромбоза центральной вены сетчатки и ее височных ветвей проводилось интравитреальное введение препарата Афлиберцепт (2 мг афлиберцепта, что 106 эквивалентно 50 мкл (0.05 мл) раствора для инъекций), согласно протоколам лечения. Пациенты с диабетической ретинопатией с клинически значимым ДМО во время проспективного, наблюдательного, одноцентрового исследования получали ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста в виде интравитреальных инъекций Афлиберцепта (2 мг). Лечение включало 5 ежемесячных загрузочных инъекций, а затем инъекции каждые 1- 2 месяца на протяжении первого года лечения. Всем пациентам при каждом визите была произведена визометрия, исследование полей зрения на периметре Ферстера и компьютерном периметре, обследование переднего отрезка глаза щелевой лампой, прямая офтальмоскопия, фотофиксация глазного дна на немидриатической фундус камере, тонометрия по Маклакову. ОКТ проводилась до лечения и ежемесячно в течение всего периода наблюдения. Статистический анализ результатов обследования и лечения пациентов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Значимость различия средних величин оценивалась с использованием параметрического t критерия Стьюдента ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. Отличий по возрасту, полу, давлению крови, ИМТ между группами не выявлено. Группа 2 отличалась большей длительностью СД (11,4 ± 4,2 vs 0 лет, p < 0,001) и выше HbA1c (8,1 ± 1,3 %). Исходная ОЗ была сопоставима: 0,16 ± 0,11 (Группа 1) и 0,20 ± 0,15 (Группа 2), p = 0,37. СТС достоверно выше в группе 1: 501 ± 108 vs 442 ± 95 мкм, p = 0,04. Прирост ≥ 3 строки зафиксирован у 77 % (Группа 1) и 84 % (Группа 2) глаз, потеря ≥ 1 строки – ни в одном случае. Среднее снижение СТС к 12 мес составило 47 % (–234 мкм) в Группе 1 и 50 % (–219 мкм) в Группе 2.

Наиболее выраженная корреляция между приростом ОЗ и уменьшением СТС наблюдалась на 3-м месяце (r = –0,62, p = 0,003). Группа 1: среднее число инъекций 3,6 за первый год и 5,4 – за 24 мес. Группа 2: 8,0 за первый год, 11,2 – за 24 мес. К 18 мес 37 % пациентов Группы 2 переведены на интервал 10–12 недель без потери эффективности. У 3 глаз (16 %) Группы 1 сохранялся кистозный отёк > 300 мкм после 3 инъекций; у 2 из них добавлена фотодинамическая терапия (вертепорфин), у 1 – назначен капсула-имплант дексаметазона. В Группе 2 резистентность встретилась у 2 глаз (11 %), у которых СТС оставалась > 250 мкм после 5 загрузочных инъекций; оба пациента переведены на ранибизумаб + лазер фокальной фотокоагуляции. Побочные эффекты зарегистрированы у 4 пациентов (11,8 %): подконъюнктивальные кровоизлияния – 3 случая (разрешились ≤ 7 дней); кратковременное повышение ВГД > 25 мм рт. ст. – 2 случая (нормализовалось ≤ 24 ч без терапии); эндофтальмит, тромбоэмболия, системальные ССЗ – не зарегистрированы.

В публикациях GALILEO и COPERNICUS афлиберцепт демонстрировал прирост +4,0–4,5 строки к 24 неделе у пациентов с ТВЦВС. Наши цифры совпадают: +4,7 строки к 12 мес. В исследованиях VIVID-VISTA при ДМО прирост составил +4,4 строки к 52-й неделе при 8–9 инъекциях – аналогично нашему +4,5 строки при 8 инъекциях.

Установлено, что каждый месяц задержки начала anti-VEGF-терапии снижает шанс получить прирост ≥ 3 строки на 11 % (OR 0,89). У 2 наших пациентов с ТВЦВС, обратившихся позже 6 недель от момента симптомов, даже после 4 инъекций ОЗ не превысила 0,4 – что подтверждает необходимость скрининга и раннего направления к специалисту.

В Группе 2 мы использовали загрузку + удлинение интервала. Среднее число визитов сократилось с 12 до 8,5 в год, что снижает нагрузку на клинику и повышает комплаентность пациента. При этом функциональный и морфологический итоги не уступают данным VIVID-VISTA.

Выводы. 1.Интравитреальное введение афлиберцепта обеспечивает стабильный функциональный и морфологический эффект у пациентов с неоваскулярными поражениями сетчатки, осложнёнными макулярным отёком: прирост зрения в среднем +4,5–4,7 строки и снижение толщины сетчатки на 47–50 %.

2.Наиболее выгодная стратегия при ДМО – загрузочная фаза (5 инъекций) с последующим «treat-and-extend»-режимом; это обеспечивает ≥ 85 %

комплаентности и позволяет увеличить интервалы до 10 –12 недель у 37 % пациентов.

3. При тромбозе ветвей ЦВС критически важно начать терапию в первые 4–6 недель; отсрочка снижает вероятность значимого функционального выигрыша и требует большего числа инъекций в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко, Э. В. Антиангиогенная терапия в офтальмологии / Э. В. Бойко, С. В. Сосновский. – СПб : ВМА, 2013. – С. 250-261.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Колоцей В.Н. [1], Климович И.И.[1], Страпко В.П. [1], Юркевич С.В. [2].

[1]Гродненский государственный медицинский университет

[2]Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г.Гродно, Гродно, Беларусь

Актуальность. Хронический рецидивирующий панкреатит (ХРП) характеризуется полиэтиологичностью возникновения и различными клинико-лабораторными проявлениями, которые до настоящего времени окончательно не выяснены [1]. Поэтому весьма важно определить значение лабораторных показателей, наряду с клиническими и дополнительными методами исследования, при ХРП для диагностики и оценки лечения [2].

Цель. Выяснить значение лабораторных показателей наряду с клиническими и дополнительными методами исследования при ХРП для диагностики и оценки лечения.

Материалы и методы исследования. Нами ретроспективно изучены основные лабораторные, клинические и дополнительные методы исследования, которые применялись с целью диагностики и в процессе лечения у 159 пациентов среднего возраста с ХРП, которые находились на лечении в хирургическом отделении УЗ «Гродненская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Гродно в 2022-2024г.г. Мужчин было 100 (62,9%), женщин 59 (37,1%).

Всем пациентам при поступлении и в процессе лечения определяли показатели общего анализа крови, мочи и основных ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы, диастазы). Биохимический анализ крови включал также: исследование уровня общего белка, билирубина и его фракций, активности трансфераз АСТ, АЛТ, концентрации мочевины, глюкозы, креатинина, С-реактивного белка, коагулограмму. Для определения альфа-амилазы (общей) применялся кинетический метод $GNPG_3$ -единицы измерения-Ед/л. Липаза определялась

калориметрическим методом - единицы измерения - Ед/л и С-реактивный белок иммунотурбодиметрическим методом, единицы измерения -мг/л.

Дополнительные методы включали УЗИ органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) произведена всем 159 (100%) пациентам с ХРП, компьютерная томография (КТ) выполнена у 42(26,4%) пациентов, магниторезонансная томография (МРТ) у 33(20,8%), диагностическая лапароскопия – у 9 (5,7%) пациентов.

Результаты и обсуждение. Клиническая картина ХРП практически всегда проявлялась интенсивной болью в эпимезогастральной области. Иррадиация боли в спину и поясничную область больше слева отмечена нами у 21(13,2%) пациента, опоясывающий характер боли отмечен у 19 (11,9%). Рвота, не приносящая облегчения, отмечена у 4 (2,5%) пациентов. Вздутие живота и диспепсические жалобы имели место у 33 (20,7%) пациентов. Средний койко-день лечения среди мужчин и женщин составил 10,3. Средний возраст женщин составил 57,9 лет, мужчин 50,7 лет. Ожирение имело место у 11 (6,9%) пациентов у которых индекс массы тела (ИМТ) был > 25 кг/м^2. Активность амилазы у этих пациентов составила 683 ± 22,1 МЕ/л, а липазы 494 ±169,3 МЕ/л. Желчекаменная болезнь была у 19 (11,9%) пациентов. Сахарный диабет имел место у 18 (11,3%) пациентов с ХРП. Среди всех пациентов страдали алкогольной зависимостью 13(8,2%). Кисты поджелудочной железы определялись у 14 (8,8%) пациентов. Оперировано 12(7,5%) пациентов, средний койко-день составил 26. Уровень амилазы у оперированных пациентов составил 657 ± 37,1 МЕ/л, а липазы 2498 ± 30,2 МЕ/л. При панкреонекрозе и при развитии септических осложнений наблюдали значительный лейкоцитоз с выраженным сдвигом влево и появлением токсической зернистости нейтрофилов, также отмечались тромбоцитопения, уровень С-реактивного белка составлял 272 ± 28,1 мг/л. В биохимическом анализе крови наблюдались: гипопротеинемия за счет снижения альбуминов, диспротеинемия, гипергликемия. Выявлено, что наиболее постоянно при панкреонекрозе регистрировались повышенные активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз. При ОДП о выраженных изменениях водно-электролитного баланса свидетельствовали: гемоконцентрация, дефицит калия, натрия, кальция. При обширных формах панкреонекроза снижение концентрации кальция в плазме крови обусловлено его депонированием в очагах стеатонекроза в виде солей желчных кислот. Умерло после операции 3 (25%), остальные 147 (92,4%) пациента получали консервативное лечение согласно протоколам лечения. В этой группе пациентов получавших консервативное лечение умерло 2 (1,4%) оба пациента мужчины 59 и 52 лет на пятый и второй день после поступления в стационар страдавшие хроническим алкоголизмом, заядлые курильщики у которых развился панкреонекроз, ферментативный перитонит, полисегментарная пневмония, двусторонний гидроторакс, сепсис, полиорганная недостаточность. У мужчины 52 лет имела место еще и хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей 4 стадии.

Выводы. Изменения лабораторных показателей крови и клинических проявлений при хроническом рецидивирующем панкреатите аналогичных

острому деструктивному панкреатиту, а значит это острый деструктивный панкреатит развившийся на фоне ХРП. Риск развития ХРП наблюдается значительно чаще у лиц мужского пола и, особенно, при наличии алкогольной зависимости, что связано с метаболическими нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-биохимические аспекты проявления хронического рецидивирующего панкреатита у лиц среднего возраста / В. Н. Колоцей, И. И. Климович, В. П. Страпко [и др.] // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2025 : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рождения акад. Ю. М. Островского, 27 июня 2025 г. / редкол.: В. В. Лелевич (отв. ред.), С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая. – Гродно, 2025. – С. 331-333.

2. Колоцей, В. Н. Острый и хронический рецидивирующий панкреатит, осложнившийся развитием психоза: диагностика, лечение, профилактика / В. Н. Колоцей, И. И. Климович, В. П. Страпко // Актуальные вопросы и современные подходы в оказании хирургической помощи в Республике Беларусь : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием и XXVIII Пленума Правления Белорус. ассоциации хирургов. – Минск, 2021. – С. 181-182.

ТОЦИЛИЗУМАБ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ К ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ АУТОИММУННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Кринец Ж.М.[1], Давыдчик Э.В.[1], Макей О.О.[2], Петрикевич О.Н.[2], Семянович Т.В.[2]

[1]Гродненский государственный медицинский университет
[2]Гродненская университетская клиника, Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Аутоиммунная офтальмопатия (АИО) является тяжёлым экстратиреоидным проявлением, которое характеризуется воспалительными изменениями орбитальных тканей и сопровождается риском развития осложнений со стороны глаз, приводящих к потере зрения. Основным методом лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм заболевания является системная терапия глюкокортикостероидами, в частности внутривенное введение метилпреднизолона, используя схемы, утвержденные клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население) от 21 июня 2021 г. № 85.

Вместе с тем, у 20–30% пациентов отмечается недостаточная эффективность проводимой глюкортикостероидной терапии или развитие резистентности, что требует поиска альтернативных методов лечения [2]. Особое клиническое значение имеют ситуации, которые сопровождаются оптической нейропатией и кератопатией и характеризуются высоким риском атрофии диска зрительного нерва или перфорации роговицы. В последние годы

в качестве перспективного метода лечения рассматривается таргетная терапия с использованием тоциллизумаба. Тоцилизумаб – моноклональное рекомбинантное гуманизированное антитело к рецепторам интерлейкина-6, концентрация которого повышается у пациентов с активной фазой АИО [1]. Однако клинический опыт его применения недостаточный, что обуславливает актуальность представления клинических наблюдений.

Цель. Оценить эффективность применения тоцилизумаба у пациентки с тяжелой формой аутоиммунной офтальмопатии, осложнённой оптической нейропатией и кератопатией, резистентной к глюкокортикостероидной терапии.

Материалы и методы исследования. Представлен клинический случай пациентки 74 лет с диагнозом: Аутоиммунная офтальмопатия Iв IIв IIIв IVв Vв VIс активная фаза, болезнь Грейвса, тиреотоксикоз тяжелой степени, медикаментозная субкомпенсация (на схеме «блокируй-замещай»), которой дважды в течение года проводилась стандартная схема пульс-терапии метилпреднизолона с общей кумулятивной дозой 12000 мг, однако клинически значимого эффекта не достигнуто. Наблюдался рецидив заболевания при уменьшении дозы глюкокортикостероидов [2].

На момент обследования у пациентки диагностированы признаки высокой активности процесса: правый глаз (OD) CAS=5, левый глаз (OS) CAS=6), резкое ограничение подвижности глазных яблок, двоение, отёк и гиперемия периорбитальных тканей, красный хемоз конъюнктивы. Определено снижение остроты зрения OD до 0,08, OS – 0,1, показатели экзофтальмометрии составили OD 26 мм, OS – 24 мм, внутриглазное давление 27-28 мм рт ст соответственно. При биомикроскопии диагностирована кератопатия обоих глаз. Для нормализации внутриглазного давления назначены гипотензивные капли бринзопт или касопт по 1 капле 2 раза в сутки. С антибактериальной целью рекомендована мазь флоксал 4 раза в день, для улучшения регенерации роговицы – витА-ПОС (ретинонола пальмитат) 2 раза в день.

При исследовании глазного дна на немидриатической камере с видеофиксацией границы диска зрительного нерва (ДЗН) стушеваны, выраженный отек, артерии узкие, вены расширены, полнокровные, макулярная зона не изменена.

Отмечалось нарушение цветоощущения, сужение полей зрения, наличие относительных парацентральных скотом. Выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ) ДЗН OD: площадь 2,06 мм^2, экскавация=0,01, слой нервных волокон (СНВ)=216 мкм, S – 186 мкм, I – 346 мкм, T – 129 мкм, N – 128 мкм (утолщение СНВ во всех секторах), OS ДЗН: площадь 2,11 мм^2, экскавация=0,00, СНВ = 166 мкм, S –198 мкм, I – 176 мкм, T – 112 мкм, N – 121 мкм (утолщение СНВ в нижнем и верхнем секторах). Заключение: ОКТ картина отека ДЗН обоих глаз.

На компьютерной томографии орбит определены признаки двустороннего утолщения экстраокулярных мышц: нижняя прямая мышца OD 7,8 мм, OS – 7,2 мм (норма 4,1-5,7 мм), медиальная прямая мышца OD – 7,5 мм, OS – 6,8 мм (норма 3,6-4,6 мм), верхняя прямая мышца OD – 8,0 мм,

OS – 7,7 мм (норма 3,1-4,5 мм), латеральная прямая мышца OD – 7,0 мм, OS – 5,0 мм (норма 2,3-3,5 мм).

Пациентка консультирована сотрудниками кафедры офтальмологии ИПК и ПКЗ УО «БГМУ»: с учётом резистентности к глюкокортикостероидной терапии был назначен тоцилизумаб 600 мг 1 раз в месяц № 4 на фоне продолжения пульс-терапии метилпреднизолоном 500 мг 1 раз в неделю с достижением суммарной дозой до 14000 мг.

Перед началом иммунобиологической терапии проведено комплексное обследование, направленное на исключение противопоказаний и выявление латентных инфекционных заболеваний, включая туберкулёз, с использованием кожных тестов (проба Манту, диаскин-тест) и рентгенография органов грудной клетки. Выполнялось лабораторное определение маркёров вирусных инфекций: гепатит В (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs), гепатит С (anti-HCV) и вирус иммунодефицита человека, а также выполнен общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, уровень тромбоцитов. Биохимическое исследование крови назначалось с целью определение активности печёночных ферментов, концентраций билирубина и креатинина, а также уровня С-реактивного белка как маркёра воспалительной активности. Для оценки функции щитовидной железы определялись уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина (Т4), а также антитела к рецепторам тиреотропного гормона. Срок наблюдения за пациенткой составил 9 месяцев.

Результаты и их обсуждение. На фоне проводимой терапии тоцилизумабом отмечена положительная динамика. Наблюдалось постепенное снижение активности воспалительного процесса (через 3 месяца правый глаз CAS=3, левый глаз CAS=4), уменьшение отёка и гиперемии периорбитальных тканей. Улучшилась острота зрения OD – 0,5, OS – 0,7, нормализовалось внутриглазное давление. Показатели экзофтальмометрии составили OD 21 мм, OS 22 мм. Со стороны роговицы отмечена положительная динамика в виде эпителизации дефектов и уменьшения проявлений кератопатии. Улучшилась подвижность глаз и при смыкании век глазная щель начала полностью закрываться. По данным ОКТ зарегистрирован регресс признаков оптической нейропатии: OD ДЗН: площадь 2,02 мм^2, экскавация=0,02, СНВ=198 мкм, S – 163 мкм, I – 250 мкм, T – 116 мкм, N – 113 мкм; OS ДЗН: площадь 2,0мм^2, экскавация=0,01, СНВ=137 мкм, S –171 мкм, I – 143 мкм, T – 101 мкм, N – 117 мкм. Заключение: ОКТ картина уменьшения отека ДЗН обоих глаз. Однако у пациентки сохранилась ретракция верхних век. Терапия переносилась удовлетворительно, побочных явлений в ходе наблюдения не зарегистрировано.

Выводы. Применение тоцилизумаба при тяжелой АИО, резистентной к глюкокортикостероидной терапии, несмотря на незначительные клинические наблюдения, является актуальным направлением современной таргетной терапии. Полученные результаты подтверждают перспективность использования данного препарата в качестве терапии второй линии, особенно у пациентов с оптической нейропатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова, Л. И. Новые подходы к лечению пациентов с аутоиммунной офтальмопатией (по материалам Клинических практических рекомендаций 2016 и 2021 гг. Европейской группы по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO) по ведению пациентов с орбитопатией Грейвса, одобренных Европейским обществом эндокринологов (ESE)) / Л. И. Данилова, Г. Г. Короленко // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 96-114.

2. Тяжелое течение аутоиммунной офтальмопатии на фоне болезни Грейвса / Л. В. Никонова, Ж. М. Кринец, С. В. Тишковский [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 23, № 6. – С. 632-634.

ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Левашова О.А., Глотова Е.В., Аброськин В.В., Золкорняев И.Г.

Пензенский институт усовершенствования врачей,
Пенза, Российская Федерация

Актуальность. Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из ведущих причин смертности и первичной инвалидизации взрослого населения во всем мире. Патогенез ишемического повреждения головного мозга представляет собой сложный каскад биохимических реакций, среди которых ключевая роль отводится активации процессов свободнорадикального окисления (оксидативному стрессу). Ишемия и последующая реперфузия приводят к избыточной генерации активных форм кислорода, что вызывает повреждение клеточных мембран, дисфункцию митохондрий и гибель нейронов по механизмам некроза и апоптоза. Естественным контуром защиты в этом случае выступает антиоксидантная система организма, интегральным показателем функционирования которой является антиоксидантная активность (АА) сыворотки крови.

Целью настоящего исследования явилась оценка антиоксидантной АА сыворотки крови как маркера тяжести острого периода ишемического инсульта.

Материалы и методы. В исследование было включено 87 пациентов с ИИ различной степени тяжести, поступившие в острый период заболевания, в течение 24-48 часов. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от тяжести инсульта. В первую группу вошли пациенты с инсультом легкой и средней степени тяжести с количеством баллов по шкале NIHSS от 0 до 15 включительно. Вторую группу составили пациенты с тяжелым инсультом, при этом количество баллов варьировало от 16 до 30. В контрольную группу вошли 15 человек, сопоставимую по гендерным и возрастным характеристикам.

Анализ АА сыворотки крови проводили на хемилюминометре «Lum-1200» («ДИСофт», Россия) в термостатируемых кюветах при 37°С.

Для сопряжения компьютера и хемилюминометра использовали оригинальный программный продукт PowerGraph. Оценку АА сыворотки крови проводили с применением методики люминол-активированной хемилюминесценции [1]. При проведении исследования 50 мкл 0,05 М водного раствора АБАП (2,2′-азо-бис(2-амидинопро-пан)дигидрохлорид), «Solarbio®», Китай)) и 20 мкл 0,1 мМ люминола (5-амино-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фталазиндион, «Solarbio®», Китай)) в 100 мМ фосфатного буфера (pH 7,4) предварительно инкубировали в течение 20 мин при температуре 25° С в защищенном от света месте. Реакцию терморазложения источника радикалов (АБАП) инициировали добавлением необходимого объема предварительно нагретого фосфатного буфера (37°С). Добавление в систему исследуемой сыворотки крови осуществляли после выхода аналитического сигнала на плато [2].

При проведении исследования антиоксидантной емкости сыворотки крови при помощи люминолзависимой хемилюминесценции (ЛХЛ) были получены типовые хемилюминогрммы (рисунок 1).

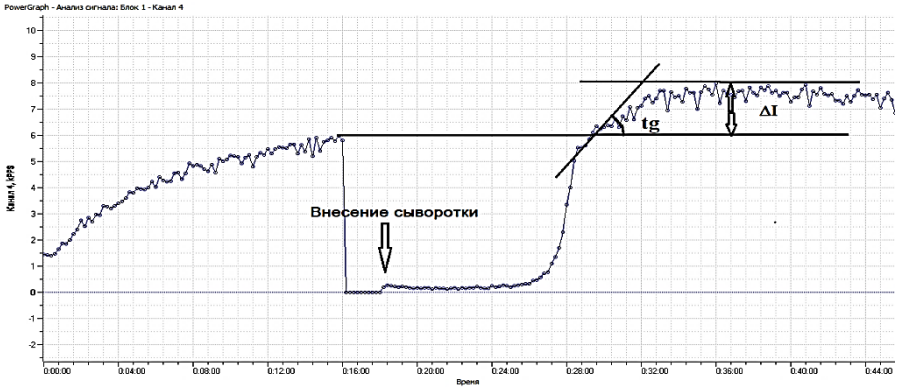


Рисунок 1 – Типовая кривая ЛХЛ сыворотки крови для оценки АА

В анализ были включены следующие параметры: интегральный показатель (I), характеризующий общее количество фотонов, попавших на ФЭУ; Imax - максимальный уровень свечения, достигаемый в ходе реакции; разность между уровнем аналитического сигнала до внесения сыворотки крови и фазой нового стационарного свечения (ΔI), а также тангенс угла (tg), отражающий фазу подъема. I и Imax измеряли за временной интервал, составивший 15 минут, что обусловлено кинетическими характеристиками ЛХЛ сыворотки крови. Анализ кривых показал, что основные события, включая латентный период, фазу быстрого нарастания и достижение максимальной интенсивности свечения, происходят в течение первых 10–12 минут после внесения сыворотки в реакционную смесь. I, Imax и ΔI выражали в kPPS (kilo Pulses Per Second)

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 10. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q25–Q75)). Для сравнения данных использовали критерий Краскела – Уоллиса. За критический уровень значимости принимали уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Значения ЛХЛ для оценки антиоксидантного статуса

Показатель	1 группа (n=63)	2 группа (n=24)	Контроль (n=15)	p
I, kPPS	4366,88 [2539,0; 5925,7]	2933,91 [1093,68; 4861,58]	5593,6 [4584,5; 7605,24]	P1,3=0,0505 P1,2=0,1607 **P2,3=0,0297**
Imax, kPPS	9,64 [8,1; 11,17]	7,856 [4,61; 10,88]	12,548 [11,16; 14,17]	**P1,3=0,0122** P1,2=0,0975 **P2,3=0,0082**
Δ, kPPS	-0,875 [-1,620; 1,10]	0,7 [-2,279; 2,3]	0,78 [0,2; 1,75]	P1,3=0,1218 P1,2=0,2943 P2,3=0,7258
tg	2,285 [1,51; 3,09]	3,04 [2,20; 4,37]	1,42 [1,15; 1,85]	P1,3=0,1030 **P1,2=0,0243** **P2,3=0,0027**

Интегральный показатель I, характеризующий общее количество фотонов за определенный временной интервал измерения, был достоверно ниже в группе тяжелого ИИ по сравнению с контролем. Это снижение отражает повышение суммарной антиоксидантной активности водорастворимых компонентов сыворотки крови в течение всего периода измерения.

Imax также был достоверно ниже у пациентов с ИИ по сравнению с контролем, что показывает повышение АА сыворотки. Наиболее низкий Imax зафиксирован в группе тяжелого инсульта, что может свидетельствовать о мобилизации водорастворимых антиоксидантов (преимущественно мочевой кислоты) в ответ на церебральную ишемию [3].

ΔI позволяет оценить направленность эффекта сыворотки: отрицательное значение указывает на антиоксидантный эффект (гашение сигнала), положительное - на прооксидантный эффект (усиление свечения). Статистически значимых различий между группами не выявлено, что, вероятно, связано с высокой вариабельностью показателя, особенно в группе тяжелого ИИ.

Тангенс угла наклона, продемонстрировал наиболее выраженную зависимость от тяжести ИИ. Достоверное увеличение показателя во 2 группе по сравнению с контролем свидетельствует о повышении скорости радикал-связывающей активности водорастворимых антиоксидантов сыворотки.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о существенных изменениях антиоксидантного статуса сыворотки крови при ишемическом инсульте, характер и выраженность которых зависят от тяжести состояния. Выявленная гетерогенность показателей, особенно в группе тяжелого инсульта, указывает на необходимость индивидуального подхода при оценке антиоксидантной активности и может иметь значение для прогнозирования течения заболевания и разработки патогенетически обоснованной терапии.

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение динамики антиоксидантного статуса в различные сроки ишемического инсульта

ЛИТЕРАТУРА

1. Проскурнина, Е. В. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови : автореферат дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.10, 03.01.04 / Проскурнина Елена Васильевна ; Нац. мед. исслед. центр кардиологии. – Москва, 2018. – 48 с.

2. Изменения в кинетике хемилюминесценции плазмы как мера системного окислительного стресса в организме человека / М. М. Созарукова, А. М. Полимова, Е. В. Проскурнина, Ю. А. Владимиров // Биофизика. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 337-344.

3. A New Perspective on the Prediction and Treatment of Stroke: The Role of Uric Acid / B. Zhu, X. Huang, J. Zhang [et al.] // Neurosci Bull. – 2025. – Vol. 41, № 3. – P. 486-500. – doi: 10.1007/s12264-024-01301-3.

СОВРЕМЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ РАКА ЛЁГКИХ

Лелевич С.В., Лагутик И.В.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Актуальность. Рост распространенности онкологических заболеваний, требует поиска и внедрения новых методов идентификации рака на более ранних стадиях. Основные проблемы диагностики рака – это отсутствие специфических симптомов на ранних стадиях, их постепенное развитие, а также схожесть с другими заболеваниями.

В последние годы наблюдается прогресс в ранней диагностике рака легких благодаря широкому внедрению организованных скрининговых программ, таких как внедрение низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ) органов грудной клетки. Самым большим препятствием к осуществлению организованного скрининга являются высокая стоимость таких программ и низкая пропускная способность оборудования. В связи с этим разработка эффективного и экономически оправданного метода скрининга для раннего выявления этой патологии является актуальной задачей современной пульмонологии и онкологии [1].

Цель. Проанализировать современные онкомаркеры, сравнить их по диагностических характеристикам, оценить особенности диагностики онкологических заболеваний легких на ранних стадиях.

Материалы и методы исследования: описательные.

Результаты и их обсуждение. Опухолевые маркеры – это специфические вещества разной химической природы, являющиеся продуктами жизнедеятельности злокачественных клеток или клеток, ассоциированных со злокачественным ростом и обнаруживающиеся в крови и/или моче онкологических пациентов. От соединений, продуцируемых нормальными

клетками, они отличаются либо качественно, либо количественно. Качественно – это означает, что данные соединения появляются в биологическом материале, при наличии опухолевого процесса, а у здоровых этот маркер не определяется. Количественно – концентрация определяемого соединения выше или ниже уровня референтных значений, который наблюдается у людей с отсутствием онкологического заболевания.

Основными онкологическими маркерами для диагностики рака лёгкого являются: нейронспецифическая энолаза (NSE), раково-эмбриональный антиген (CEA), цитокератиновый фрагмент (CYFRA 21-1), маркер плоскоклеточного рака (SCC) и CA-125, а также CA-62.

CYFRA 21-1 – фрагмент цитокератина, высвобождающийся в результате протеолитической деградации в ходе апоптоза и некроза широкого спектра эпителиальных клеток легких [2]. CYFRA21-1, известный как цитокератин-19 (CK19), используется для оценки ответа на терапию и прогнозирования выживаемости после химиотерапии у пациентов с раком легких. Повышенные сывороточные уровни CK19 отражают общую массу опухоли и степень лизиса раковых клеток, поскольку он высвобождается из деградированных опухолевых клеток [3]. Поэтому данный маркер более информативен для диагностики рака на более поздних стадиях. CYFRA 21-1 не является высокоспецифичным маркером рака легких и может повышаться при раке анального канала, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы и при некоторых других опухолях. Кроме того, умеренное повышение может быть зарегистрировано при пневмонии, септических осложнениях, сахарном диабете, а также хронических заболеваниях почек, что ограничивает применение данного маркера для дифференциальной диагностики [4].

Раковый эмбриональный антиген (РЭА). РЭА является неспецифическим маркером рака легких. В норме его продуцирует гастроинтестинальная ткань в эмбриональном периоде, но после рождения его синтез прекращается, поэтому в крови здоровых взрослых РЭА присутствует в низкой концентрации. Если уровень РЭА выше 20 нг/мл, следует подозревать у пациента наличие злокачественного процесса желудочно-кишечного тракта, молочной железы, лёгких, щитовидной железы, а также органов репродуктивной системы. Чувствительность данного маркера чуть менее 50% на ранних стадиях заболевания, что ограничивает его применение для скрининга онкологических заболеваний лёгких.

SCCA – антиген плоскоклеточной карциномы, в норме встречается в плоскоклеточном эпителии. Его повышение можно выявить при раке легких, а также при плоскоклеточных карциномах другой локализации (рак анального канала, шейки матки и др.). Последние исследования информативности SCCA в отношении рака легкого показывают, что он не обладает необходимой чувствительностью для того, чтобы стать полноценной частью лабораторной диагностики этого заболевания.

Особенностью маркера *CA-62* является то, что он представляет собой мезенхимальный N-гликопротеин с разветвленной цепочкой полисахаридов, который экспрессируется на поверхности эпителиальных ЭМП-транс-

формированных недифференцированных стволовых клеток с самого начала канцерогенеза, что позволяет детектировать его на самых ранних стадиях рака. Данный маркер обладает высокой чувствительностью и специфичностью (более 95%), что позволяет его использовать в скрининговых программах диагностики онкологических заболеваний лёгких.

Выводы. 1. Большинство опухолевых маркеров рака легких (CAE, SCCA, CYFRA-21 и др.) экспрессируются пропорционально росту опухоли, лишь CA-62 начинает повышаться с самого начала канцерогенеза, что повышает его чувствительность не зависимо от стадии заболевания. 2. Помимо низкой чувствительности, все, известные ранее онкомаркеры, обладают недостаточной специфичностью и могу изменять свои значения при злокачественных образованиях других органов и систем, за исключением онкомаркера CA-62, который в ряде исследований показал достаточно высокую специфичность. 3. Проанализировав информацию о CA-62, можно в дальнейшем рассматривать вопрос его включения в скрининговые программы диагностики рака легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностическая значимость ракового антигена CA-62 для раннего выявления и дифференциальной диагностики немелкоклеточного рака легкого: результаты слепых клинических исследований / Ж. Р. Черкасова, А. И. Простякова, С. А. Цуркан [и др.] / Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С.82– 90.

2. Молекулярные онкомаркеры для предиктивной диагностики и мониторинга рака легкого / Е. С. Миронов, Т. С. Зубарева, Ю. И. Белова [и др.] // Медицинский альянс. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 129–141.

3. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких / О. В. Шнейдер, Т. А. Камилова, А. С. Голота [и др.] / Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2021. – Т. 3, № 1. – С. 74–94.

4. Рыков, И. В. Значение циркулирующих опухолевых маркеров при раке легкого в клинической практике / И. В. Рыков // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 2.

УСТАНОВЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ

Мизенкова С.С.

Управление Государственного комитета судебных экспертиз по Гродненской области, Гродно, Беларусь

Актуальность. Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из самых распространенных урологических заболеваний. Около 10% всего населения Европы страдают уролитиазом. Около 40 % госпитализаций в урологические отделения в Республике Беларусь приходится на МКБ. Без соответствующих мер профилактики рецидив МКБ возникает у 50-70% пациентов с МКБ.

У каждого пациента хотя бы один камень должен быть проанализирован. Установленный химический состав мочевого камня позволяет установить его вид и оптимизировать методы профилактики и лечения МКБ [1,2].

Цель. Обобщение результатов исследований состава мочевых камней на наличие основных химических компонентов, проведенных в отделе судебно-химических экспертиз управления лабораторных исследований вещественных доказательств биологического характера управления Государственного комитета судебных экспертиз по Гродненской области.

Материалы и методы исследования. В управлении Государственного комитета судебных экспертиз по Гродненской области устанавливают химический состав мочевых камней исследования с октября 2016 года. Ранее такие исследования в Гродненской области не проводились. В 2020 году разработанная методика была внедрена в практику всех управлений Государственного комитета судебных экспертиз. Данный вид экспертиз востребован у заинтересованных граждан и осуществляется на возмездной основе.

Объектом исследования выступает мочевой камень, вышедший самостоятельно или удаленный хирургически, либо его фрагменты. Предоставленный образец промывают от посторонних примесей, высушивают, фотофиксируют, взвешивают, целиком истирают в мелкодисперсный порошок. Далее проводят исследования порошка камня методами качественных химических и микрокристаллоскопических реакций. Время, затрачиваемое специалистом, на исследование порошка камня составляет около двух часов.

Вначале с порошком камня проводят предварительную пробу с азотной кислотой с целью определения его типа и дальнейшего хода исследования. В зависимости от результатов предварительного испытания предполагают наличие в составе камня оксалат-ионов и/или фосфат-ионов, мочевой кислоты, цистина либо ксантина. Затем в определенном порядке проводят исследование на наличие ионов аммония, карбонат-ионов, оксалат-ионов, фосфат-ионов, мочевой кислоты, ионов кальция и магния [3].

Для проведения всех химических и микрокристаллоскопических реакций масса мочевого камня должна составлять не менее 15 мг. Микроскопическое исследование проводят при увеличении х100.

Результаты и их обсуждение. В управлении Государственного комитета судебных экспертиз по Гродненской области устанавливают химический состав мочевых камней исследования с октября 2016 года. С 2016 года по 2025 год проведено 958 подобных экспертиз. Среди проанализированных образцов мочевых камней в 80% случаев обнаружено наличие оксалатов и/или фосфатов кальция, в 16% – уратов, в 1% – ксантина, в 3% - наличие карбонат-ионов. Полученные результаты коррелируют с литературными данными частоты встречаемости основных компонентов мочевых камней [1].

Выводы. Применяемая в управлении Государственного комитета судебных экспертиз по Гродненской области Республики Беларусь по Гродненской области методика анализа мочевых камней при простоте выполнения и относительно небольшой стоимости расходных материалов

позволяет надежно отнести предоставленный образец камня к определенному виду. Выводы о составе камня позволили врачам-урологам скорректировать своим пациентам лечение и подобрать диету, направленную на профилактику рецидивов мочекаменной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика : монография / В. И. Вощула. – Минск : ВЭВЭР, 2006. – 268 с.

2. Методика анализа мочевых камней с использованием качественных химических реакций и микрокристаллоскопии / В. И. Вощула, И. В. Тарасюк, А. Н. Бычкова [и др.]. – Минск : ГУО БелМАПО, 2008. – 18 с.

3. Определение состава мочевых камней : методические рекомендации : сборник методических материалов по судебной (медицинской) химической экспертизе (биохимической) / Гос. ком. судеб. экспертиз Республики Беларусь ; под ред. Ю. В. Синкевича. – Минск, 2023. – 222 с.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ: ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙКЕМИИ

Новикова Т.А.

Республиканский научно-исследовательский центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

Актуальность. Исследование актуально в контексте стремительного развития персонализированной онкологии и необходимости внедрения генетических тестов в клиническую практику лечения лейкемий.

В последние два десятилетия гематология пережила революцию, став одной из самых динамично развивающихся областей онкологии. Традиционный подход к лечению лейкемий, основанный на клинических признаках и общей биохимии, постепенно уступает место более точному и индивидуализированному методу, который использует генетическую информацию о каждом пациенте. Персонализированная гематология позволяет врачам не только диагностировать заболевание с высокой точностью, но и подобрать оптимальные терапевтические стратегии, учитывая уникальные молекулярные особенности опухоли.

С начала 20 века диагностика лейкемий ограничивалась морфологическими исследованиями крови и костного мозга. Технологический прогресс, начиная с цитогенетики и заканчивая секвенированием следующего поколения (NGS), открыл новые горизонты в понимании молекулярных механизмов старения клеток крови. Первые цитогенетические исследования выявили крупные хромосомные аномалии (например, транслокацию t(9;22) в хронической миелоцитарной лейкемии), которые стали ключевыми маркерами для диагностики и прогноза. С появлением NGS в начале 2000-х годов стало возможным одновременно анализировать сотни генов, выявляя точечные мутации, делеции и инверсии, которые ранее оставались

незаметными. Современные генетические тесты включают в себя целевые панели (targeted panels), которые фокусируются на наиболее частых и клинически значимых мутациях, а также более широкие подходы, такие как рНК-секвенирование (transcriptome sequencing) и одноклеточное секвенирование (single-cell sequencing) [1].

Цель. Определить и проанализировать роль генетических тестов в персонализированном лечении лейкемий, оценить их влияние на диагностику, риск-стратификацию и выбор терапевтических стратегий.

Результаты и их обсуждение. В зависимости от типа лейкемии (AML, ALL, CML, MDS и др.) и их подтипов, генетические маркеры могут существенно влиять на выбор терапии. Ниже перечислены наиболее важные из них (табл. 1):

Таблица 1 – Генетические маркеры различных типов лейкемии

Тип лейкемии	Маркеры	Клиническое значение
AML (апластическая миелопластическая болезнь)	FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, DNMT3A, IDH1/2	FLT3-ITD ассоциирована с высоким риском рецидива; NPM1 без FLT3-ITD считается низким риском.
ALL (острый лимфобластный лейкоз)	CD19, CD22, CD79a, HLA-DR, TdT, CD2, CD3	BCR-ABL1, T-ALL-пациенты, T-ALL-пациенты, T-ALL-пациенты, T-ALL-пациенты
CML (хронический миелоидный лейкоз)	BCR-ABL1	Таргетная терапия с ТКИ (иматиниб, дацатиниб, пикатиниб) стала стандартом лечения.
MDS (меллопластическая дистрофия)	TP53, EZH2, ASXL1	TP53-мутанты имеют плохой прогноз, требуют агрессивной терапии.

Эти маркеры не только помогают в диагностике, но и определяют вероятность ответа на конкретные препараты, а также прогнозируют выживаемость.

Одним из наиболее ярких примеров персонализации является использование ингибиторов FLT3 в AML. Пациенты с FLT3-ITD получают комбинацию стандартной химиотерапии (например, «7+3») с мидостаурином или гилтеритинибом, что повышает выживаемость до 60–70 % в сравнении с 40 % без таргетной терапии. Аналогично, при наличии мутации NPM1 в AML часто применяют комбинацию с разрушающими мишенями (например, венетоклакс) для повышения эффективности [3].

Благодаря открытию BCR-ABL1, тканевые ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ) стали революционным лечением CML. Иматиниб, дацатиниб и пикатиниб позволяют подавлять аномальную тирозинкиназную активность, приводя к глубокому ремиссионному состоянию у большинства пациентов. Генетическое тестирование позволяет определить наличие устойчивых мутаций в ABL-ABL1 (например, T315I), что влияет на выбор более мощного ТКИ (например, понатиниб).

Генетические тесты также помогают в выборе иммунотерапевтических подходов. В случае ALL, при наличии В-прожектных маркеров (например,

CD19), применяются CAR-T клетки, направленные на эти мишени. Аналогично, в AML, где часто отсутствуют специфические антигены, исследуются новые подходы, включая моноклональные антитела к CD33 и CD123.

Сбор данных о генетических маркерах позволяет построить риск-стратификацию, используя модели, такие как ELN (European LeukemiaNet) и NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Эти модели помогают определять пациентов с высоким, низким риском, что позволяет адаптировать агрессивность терапии. Например, в AML наличие FLT3-ITD и NPM1 без мутации CEBPA указывает на высокий риск рецидива, что обосновывает необходимость постхимиотерапевтической иммунотерапии.

Несмотря на очевидные преимущества, внедрение генетических тестов в клиническую практику сталкивается с рядом проблем:

1. Стоимость и доступность – высококачественные NGS-тесты могут быть дорогими, особенно в регионах с ограниченными ресурсами.
2. Интерпретация результатов – требует высококвалифицированных специалистов (генетиков, онкологов, биоинформатиков).
3. Редкие мутации – некоторые генетические изменения встречаются редко и их клиническая значимость может быть неясной, что усложняет принятие решений.
4. Этические и юридические вопросы – хранение и использование генетической информации требуют строгих протоколов конфиденциальности [2].

Для преодоления этих барьеров необходимы дальнейшие исследования, развитие открытого доступа к данным и обучение специалистов.

Выводы. Персонализированная гематология, основанная на генетических тестах, уже доказала свою эффективность в лечении лейкемий. Точные молекулярные данные позволяют врачам выбирать более целенаправленные и менее токсичные терапевтические подходы, улучшая прогнозы и качество жизни пациентов. Современные технологии, такие как NGS, одноклеточное секвенирование и искусственный интеллект, открывают новые горизонты для диагностики, мониторинга и лечения. Однако для полного раскрытия потенциала этого подхода необходимо преодолеть барьеры в доступности тестов, улучшить интерпретацию данных и обеспечить широкое распространение знаний среди специалистов. С учётом продолжающихся научных исследований и технологических инноваций персонализированная гематология будет продолжать развиваться, становясь краеугольным камнем современной онкологии и гематологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова, И. А. Методы молекулярной диагностики лейкемии / И. А. Петрова, Н. П. Кузнецов. – СПб. : Питер, 2020. – 288 с.

2. Стивенсон, В. В. Генетика лейкемии: теория и практика / В. В. Стивенсон. – М. : Наука, 2021. – 352 с.

3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. – 2023. – 84 с.

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ФЕНОТИПА СИСТЕМЫ АВ0 С АКТИВНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ АЛТ И АСТ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕЦИСТИТОМ

Окончук А.А., Вышенцева Ю.С., Окончук А. Н., Мышковец Н. С.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность. Желчнокаменная болезнь представляет собой заболевание, характеризующееся высокой частотой встречаемости среди разных слоев населения. За последние годы частота распространения холецистита среди взрослого населения возросла в 2 раза. В связи с этим возрастает и частота проведения хирургических вмешательств. Проведение ранней диагностики латентных форм желчнокаменной болезни позволяет своевременно определить благоприятные сроки для проведения хирургического лечения. Особенно важную роль это играет для пациентов, находящихся в зоне риска и уже имеющих патологию [1].

Острый холецистит – это серьёзная проблема, которая включает в себя 10-20% экстренной госпитализации в учреждения здравоохранения. Главной проблемой остается выбор между консервативным методом лечения и оперативным вмешательством, каждый из которых связан с рисками [3]. Среди проблем острого холецистита следует выделить значительно высокий процент летального исхода и недостаточную удовлетворенность результатами хирургического вмешательства [4].

Желчнокаменная болезнь занимает третье место после сердечнососудистых заболеваний и сахарного диабета, а также является одной из главных проблем социально-медицинского характера, сопряженную с развитием осложнений, угрожающих жизни и возрастанием частоты хирургических вмешательств [2].

Факторы риска желчнокаменной болезни включают в себя: возраст старше 40 лет, женский пол, сахарный диабет, национальную принадлежность и другие. В частоте встречаемости холецистита важную роль играет группа крови пациентов как фактор риска развития заболевания [5].

Цель. Оценить частоту встречаемости «печеночных» маркеров АЛТ и АСТ у мужчин и женщин I, II, III, IV группы крови.

Материалы и методы исследования. Был произведен ретроспективный анализ медицинских карт 100 пациентов с холециститом на базе хирургического отделения УЗ «ОЦП» ГБ 1 им. Семашко г. Орша.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета статистических прикладных программ «Statistica» 12.0. В связи с тем, что изучаемые параметры не подчинялись закону нормального распределения по тесту Шапиро-Уилка, для сравнительной оценки частот встречаемости качественных признаков применяли непараметрический критерий χ^2. Различия между изучаемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Мужчин было 20 человек (20%) в возрасте от 17 до 87 лет, женщин – 80 человек (80%) в возрасте от 22 до 87 лет с желчнокаменной болезнью.

При изучении связи между антигенной характеристикой крови (система АВ0) и лабораторными показателями было установлено, что вероятность обнаружения повышенного уровня фермента АЛТ у пациентов с группами крови II, III и IV оказалась выше в 3,8 раз по сравнению с носителями I группы. Аналогичный показатель для фермента АСТ демонстрировал превышение нормы данного фермента у лиц со II–IV группами крови в 4,1 раза чаще, чем в референтной группе (I группа).

При стратификации данных по полу были получены неоднозначные результаты. В отношении АЛТ выявлено, что у мужчин, обладающих II–IV группами крови, частота повышения данного фермента в 8 раз превышала аналогичный показатель у мужчин с I группой крови. Однако при оценке значимости этих различий (χ^2=3,333) значение p составило 0,068, что не позволяет говорить о статистически подтвержденном различии, ограничиваясь лишь тенденцией.

Иная картина наблюдалась при анализе АСТ. Сравнение групп мужчин с разной групповой принадлежностью показало, что у мужчин со II–IV группами крови повышение АСТ встречается чаще, чем у мужчин с I группой крови (χ^2=4,091; p=0,044). Полученные результаты являются статистически значимыми, что подчеркивает наличие четкой взаимосвязи между группой крови и риском повышения данного фермента у мужчин. У женщин с группами крови II–IV повышение АСТ наблюдалось чаще (75,57%), чем у пациенток с I группой крови (69,0%), при отсутствии достоверных различий (χ^2 = 0,430; p=0,512).

Выводы. Проведенный анализ показал, что у мужчин, имеющих II-IV группу крови чаще, чем у мужчин с I группой крови, встречалось повышенное содержание ферментов АЛТ и АСТ, которые относятся к характерным маркерам для диагностики холецистита. Среди женщин статистически значимой связи между группой крови и уровнем АСТ не установлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббасалиев, Р. Б. Возможности повышения эффективности лечения острого деструктивного холецистита / Р. Б. Аббасалиев // Вятский медицинский вестник. – 2022. – № 2. – С. 4-8.

2. Ботиров, А. К. Место модифицированной холецистэктомии в хирургии хронического калькулезного холецистита / А. К. Ботиров, А. З. Отакузиев // Экономика и социум. – 2025. – № 3. – С. 445-448.

3. Первушина, Ю. Д. Консервативное и хирургическое острого холецистита / Ю. Д. Первушина // Вестник науки. – 2026. – № 1. – С. 1403-1414.

4. Современные технологии в хирургическом лечении острого калькулезного холецистита / А. Х. Саттаров, И. Б. Мустафакулов, Б. П. Нормаматов [и др.] // Research focus. – 2024. – Т. 3, № 3. – С. 131-138.

5. Факторы риска развития желчнокаменной болезни (обзор литературы) / Б. А. Сахабетдинов, А. И. Курбангалеев, Э. А. Хизбуллина [и др.] // Вестник

медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 98-104.

ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ А2-МАКРОГЛОБУЛИНА В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ И КРОВИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЙ

Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Охоцимская Т.Д., Петров С.Ю., Лисовская О.А., Шикарева Н.Н.

Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД), пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) и первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) являются ведущими причинами необратимой слепоты и слабовидения [1, 4]. Несмотря на различие этиологических факторов, в их патогенезе ключевую роль играют общие механизмы: хроническое нейровоспаление, окислительный стресс, нейродегенерация, дисрегуляция протеолиза и, в ряде случаев, неоваскуляризация. Полифункциональный белок α2-макроглобулин (α2-МГ), обладающий свойствами ингибитора протеаз, шаперона и иммуномодулятора, вовлечен во все перечисленные процессы [7]. Активированный протеазами α2-МГ подавляет образование амилоида [5]. Определение его активности в доступных биологических жидкостях, таких как слеза и сыворотка крови, открывает перспективы для неинвазивной диагностики, прогнозирования течения и мониторинга терапии этих заболеваний.

Цель. Обобщить результаты исследований активности α2-МГ в слезной жидкости и сыворотке крови у пациентов с ВМД, ПДР и ПОУГ, оценив его патогенетическую значимость и диагностический потенциал.

Материал и методы. Обобщены данные двух исследований, проведенных в ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. В первое исследование были включены пациенты с ВМД (17 чел., 34 глаза) и ПДР (15 чел., 30 глаз), контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев (контроль) [3]. Во втором исследовании участвовали пациенты с ПОУГ (21 чел., 41 глаз), в том числе с псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС), и контрольная группа с начальной катарактой (17 чел., 34 глаза) [2]. Активность α2-МГ в слезной жидкости и сыворотке крови определяли ферментативным методом с использованием специфического субстрата N-бензоил-DL-аргинин-р-нитроанилида (БАПНА) [6]. Статистический анализ выполнен с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. При ВМД обнаружено повышение активности α2-МГ в слезной жидкости в среднем в 3,5 раза (16,18±2,79

нмоль/мин*мл, p<0,003) по сравнению с контрольной группой (4,66±0,27 нмоль/мин*мл). Однако выявлен значительный разброс значений, что может быть связано с формой заболевания (экссудативная или сухая) и проводимой анти-VEGF-терапией. Наблюдалось снижение активности α2-МГ в слезе у пациентов на стадии субмакулярного фиброза по сравнению с активной экссудативной фазой, что указывает на затухание активного деструктивного процесса. При ПДР также выявлено повышение активности α2-МГ в слезе – в 1,5 раза (6,92±0,63 нмоль/мин*мл, p<0,002).

В сыворотке крови активность α2-МГ была повышена в среднем на 23,7–25,4% (p<0,05) у пациентов с ВМД (115,87±5,7 нмоль/мин*мл) и ПДР (114,25±7,61 нмоль/мин*мл) относительно значений в группе здоровых добровольцев (92,35±5,44 нмоль/мин*мл), что подтверждает наличие системного вялотекущего воспаления. Отсутствие корреляции между уровнем α2-МГ в слезе и крови подтверждает преимущественно местное происхождение его в слезной жидкости.

У пациентов с ПОУГ (без ПЭС) также наблюдалось значительное повышение активности α2-МГ в слезной жидкости в 2 раза (9,26± 0,84 нмоль/мин*мл, p<0,0007) и сыворотке крови на 67% (154,79± 18,53 нмоль/мин*мл, p<0,02) по сравнению с контролем. Это может свидетельствовать о вовлечении α2-МГ в патогенез глаукомной оптической нейропатии, вероятно, через механизмы нейровоспаления и нейротоксичности. Важным дифференциальным признаком стало отсутствие повышения активности α2-МГ в слезе и крови у пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ). Этот факт подчеркивает различия в патогенетических механизмах между ПОУГ и ПЭГ.

Таким образом, при всех исследуемых офтальмопатологиях ВМД, ПДР и ПОУГ (кроме псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ)) наблюдалась высокая активность α2-МГ в слезе и крови.

Выводы. α2-МГ является важным фактором патогенеза ВМД, ПДР и ПОУГ, отражая как местные дегенеративно-воспалительные процессы в сетчатке и тканях глаза, так и системные изменения. Повышение его активности в слезной жидкости может являться маркером активности патологического процесса, что подтверждается снижением его активности на стадии фиброза при ВМД, а также маркером полезным для дифференциальной диагностики разных форм глаукомы. Более выраженные изменения активности α2-МГ в слезе по сравнению с кровью указывают на ценность исследования слезной жидкости для выявления локальных биомаркеров при глазных болезнях. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейших исследований α2-МГ в качестве прогностического маркера течения заболеваний, критерия эффективности терапии (особенно анти-VEGF и нейропротективной) и потенциальной мишени для патогенетического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1 Ивахненко, О. И. Возрастная макулярная дегенерация и диабетическое поражение глаз. Социально-экономические аспекты заболеваемости / О. И. Ивахненко, В. В. Нероев, О. В. Зайцева // Вестник офтальмологии. – 2021. – № 1. – С. 123-129.

4. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации / В. В. Нероев, Л. А. Михайлова, Т. Н. Малишевская [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2024. – № 3. – С. 7-12.

3. Патогенетическая роль полифункционального белка α2 - макроглобулина и его активность в слезе и крови при возрастной макулярной дегенерации и пролиферативной диабетической ретинопатии / В. В. Нероев, Н. Б. Чеснокова, Н. В. Нероева [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2023. – № 6. – С. 26-32.

2. Мультифункциональный белок альфа2-макроглобулин в слезной жидкости и сыворотке крови при первичной открытоугольной глаукоме / Н. Б. Чеснокова, Т. А. Павленко, О. В. Безнос [и др.] // Офтальмология. – 2022. – № 4. – С. 835-840.

6. Purification, characterization and molecular cloning of alpha-2-macroglobulin in cobia, Rachycentron canadum / W. H. Chuang, P. C. Liu, C. Y. Hung, K. K. Lee // Fish Shellfish Immunol. – 2014. – Vol. 41, № 2. – P. 346-355.

7. Role of alpha2-macroglobulin in regulating amyloid beta-protein neurotoxicity: protective or detrimental factor? / C. Fabrizi, R. Businaro, G. M. Lauro, L. Fumagalli // Journal of Neurochemistry. – 2001. – Vol. 78, № 2. – P. 406-412.

5. Protease-activated alpha-2-macroglobulin can inhibit amyloid formation via two distinct mechanisms / A. R. Wyatt, P. Constantinescu, H. Ecroyd [et al.] // EBS Lett. – 2013. – Vol. 587, № 5. – P. 398-403.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Парфёнова И.В., Лихван Н.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Патология органов дыхания является одной из ведущей в структуре заболеваний детского возраста. Среди приоритетных направлений основная роль отводится вопросам диагностики и лечения внебольничной пневмонии, особенно у детей раннего возраста. Пневмония может развиться в любом возрасте, но чаще всего она возникает у детей раннего возраста. Ежегодно в мире регистрируется приблизительно 150 миллионов случаев пневмонии у детей в возрасте до 5 лет. Анатомо-физиологическая особенность и несовершенство иммунной системы, у детей раннего возраста, которые при наличии с имеющимся неонатальными факторами определяют характер

и неблагоприятные исходы пневмонии [1]. Врожденная пневмония является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности среди новорожденных. Частота врожденных пневмоний составляет около 1% среди доношенных и около 10% у недоношенных детей и является причиной 10–38% случаев летальных исходов новорожденных [3]. Особенностью данной патологии является стремительное вовлечение в процесс всех звеньев гомеостаза, что связано с морфологической незрелостью организма новорожденного.

У детей, особенно раннего возраста пневмония вызывает каскад патофизиологических изменений, нарушающих гомеостаз, что связано, прежде всего, с нарушением вентиляционной способности альвеол, осуществлять диффузию кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану и перфузию в паренхиме легких. У детей с врожденной пневмонией чаще всего регистрируется сочетание дыхательного и метаболического компонентов ацидоза, которые организм пытается компенсировать за счет тахипноэ и усиления почечной экскреции водородных ионов. Основным пусковым механизмом является развитие дыхательной недостаточности, которая быстро перерастает в системные расстройства [2]. Поэтому необходимость изучения гомеостатических показателей при пневмонии и особенно у детей раннего возраста определяет актуальность данной темы.

Цель. Проанализировать показатели газового состава крови у детей раннего возраста с врожденной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Было проанализировано 39 медицинских карт стационарного пациента, получавших лечение во 2-м педиатрическом отделении Гродненской областной детской клинической больницы в 2024 году с диагнозом врожденная пневмония. Медиана возраста детей составила 5 (3; 8) дней. Мальчиков было 22 (56,4%), девочек – 17 (43.6%). Среди показателей кислотно-основного состояния (КОС) определяли парциальное давление кислорода, углекислого газа, pH крови, избыток кислот или дефицит оснований. Дети были распределены на три группы. Первую группу были включены 13 детей с врожденной пневмонией, протекавшей без дыхательной недостаточности (ДН-0), из них мальчиков – 9 (69,2%), девочек – 5 (30,8%). Во вторую группу – 12 детей с пневмонией и ДН-I степени, из них мальчиков – 6 (50%), девочек – 6 (50%) и третью группу – 15 пациентов с врожденной пневмонией и ДН II-III степени, из них мальчиков 7 (46,7%), девочек – 8 (53,3%). При рентгенологическом исследовании грудной клетки очаговая пневмония выявлена у 76,9% новорожденных, у 10,2% сегментарная и полисегментарная – 12,8% детей.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 10. Совокупности количественных показателей описывали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Полученные результаты обработаны с использованием непараметрического метода: критерия Манна-Уитни при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у детей 1-й группы pH капиллярной крови составила 7,4 (7,37; 7,55), что свидетельствует

о способности детей использовать резервные возможности организма. У пациентов 2-й группы pH капиллярной крови был несколько ниже, чем у детей 1-й группы, но выше чем у детей из 3-й группы – (7,36 (7,32; 7,4) и 7, 29 (7,19, 7,39), соответственно, $p<0,05$).

Учитывая, что развитие дыхательного ацидоза связано с нарушением газообмена за счет нарушения выведения углекислого газа из организма и устанавливается по увеличению его парциального давления в крови pCO_2. нами были проанализирован данный показатель в группах. Так pCO_2 в 1-й группе составил 37,7 (33,1; 45,0) мм.рт ст, во 2-й 38,3 (33,9; 44,5) мм.рт ст, а в 3-й группе – 39,4 (33,4; 48,6) мм.рт ст. Было установлено, что у детей 1-й группы в капиллярной крови данный показатель был ниже, чем у детей 2-й и 3-й групп.

Парциальное давление кислорода в капиллярной крови у детей с пневмонией с ДН было выше, чем у детей без нее. У новорождённых 1-й группы был равен 67,6 (57,2; 78,0) мм.рт ст, у детей 2-й группы – 59,6 (53,0; 66,3) мм.рт ст и 3-й – 53,8 (44,5; 63,1) мм.рт ст, однако, статистически значимых различий этого параметра между группами не было получено ($p>0,05$).

Развитие метаболического ацидоза может определяться по уровню истинного (ABE) или стандартного дефицита буферных оснований (SBE) или уровню стандартного бикарбоната (cHCO3-st). Проведя анализ этих показателей во всех группах было установлено, что уровень ABE у детей 1-й группы составил 0,1 (-3,3; 2,2) ммоль/л, во 2-й группе – -1,7 (-2,9; 1,1) ммоль/л и в 3-й – -1,3 (-3.2; 1,3) ммоль/л.

Показатель стандартного дефицита буферных оснований у детей 1-й группы составил 0,6 (-3,5; 2,8) ммоль/л, во 2-й группе – -1,8 (-3,4; 1,6) ммоль/л и в 3-й – -1,1(-3,1; 1,4) ммоль/л. Как следует из представленных данных, у детей наблюдалось некоторые снижение ABE, SBE, однако статистических различий между этими показателями в группах нами не были получены ($p>0,05$). Уровень стандартного бикарбоната во всех группах не имел статистически значимых снижений. Так в 1-й группе он составил 23,3 (20,8; 25,5) ммоль/л и 23,1 (21,6; 24,5) ммоль/л, 22,8(20,7; 24,9) ммоль/л во 2-й и 3-й группах, соответственно.

При сравнительном анализе уровня лактата (Lac) в исследуемых группах было установлено, что его содержание в капиллярной крови повышается по мере утяжеления воспалительного процесса в легочной ткани. Так у детей 1-й группы концентрация Lac составила 1,8 (1,4; 2,3) ммоль/л. Во 2-й группе – 2,1 (1,7; 3,1) ммоль/л и значимое увеличение Lac в 3-й группе – 3,1 (2,7; 3,5) ммоль/л. Установлены статистические различия данного показателя между 1-й и 3-й групп ($p<0,05$). Установленные изменения показателей КОС у анализируемых пациентов указывают на развитие у детей с врожденной пневмонией и дыхательной недостаточностью умеренного ацидоза.

Выводы. Таким образом, проведённые нами анализ показал, что у детей раннего возраста на фоне врожденной пневмонии возникает гипоксемия и развивается ацидоз смешанного характера. Изменения показателей КОС у новорожденных зависит от тяжести течения пневмонии, что может быть

связано не только с нарушениями вентиляционной способности легких, но и изменениями у них скорости метаболических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфёнова, И. В. Оценка факторов риска в развитии пневмоний у новорожденных детей / И. В. Парфёнова // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 29 янв. 2026 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2026. – С. 201-204.

2. Неонатальная пульмонология : монография / под ред. Д. Ю. Овсянникова. – Москва, 2022. – С. 168.

3. Этиология и патогенез врожденной пневмонии. Особенности у недоношенных детей / Н. А. Шилова, А. В. Андреев, Н. В. Харламова [и др.] // Акушерство и гинекология – 2021. – № 2. – С. 40-47.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ МАРКЕРОВ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Парфенова Н.Н.

Могилевская клиническая больница скорой медицинской помощи, Могилев, Беларусь

Актуальность. Острый панкреатит – это ферментативный аутолитический и некробиотический процесс, развивающийся на фоне местных микроциркуляторных нарушений в поджелудочной железе.

Клинико-морфологические формы острого панкреатита разнообразны. От острого отека поджелудочной железы, до смешаного панкреонекроза. Ведущими в этиологии острого панкреатита являются билиарный и алкогольный панкреатит на которые приходится около 80 % от всех причин, остальные 20 % составляют такие причины как травмы живота, послеоперационный период, погрешности в питании и прочее. Клинические проявления острого панкреатита зависят от многих факторов – формы и периода заболевания, выраженности интоксикации, наличие и характера осложнений и сопутствующих заболеваний. Важнейшее значение имеет постановка диагноза и начало лечения в первые 24-48 часов. Вместе с тем оценить конкретную ситуацию, поставить точный диагноз и определить прогноз заболевания на основании клинических симптомов и синдромов можно лишь в 50 % случаев [1, 2]. В случае тяжелого течения (некроза поджелудочной железы) развивается состояние, которое может угрожать жизни пациента. В связи с этим, роль лабораторных методов диагностики данного патологического состояния играет одну из ключевых ролей.

Цель. Изучить показатели специфических ферментов сыворотки крови и биохимических показателей мочи у пациентов с различными формами острого панкреатит различной этиологии.

Материалы и методы. Материалом послужили клинические данные 60 пациентов I и II хирургических отделений УЗ «МКБ СПМ».

Методами исследования явились: биохимический, статистический, метод изучения и анализа медицинской документации.

Результаты и их обсуждение. Острый панкреатит представляет собой сложную клиническую задачу для врача клинициста, где лабораторная диагностика играет ключевую роль, но имеет существенные ограничения. Основная проблема заключается в том, что ни один биомаркер не является абсолютно специфичным или чувствительным для постановки диагноза на ранней стадии.

Классическим критерием диагностики остаются ферменты поджелудочной железы - амилаза и липаза.

Повышенная активность амилазы в сыворотке крови носит кратковременный характер. Рост уровня амилазы в сыворотке наступает с началом заболевания и достигает своего максимума через 12-14 часов и нормализуется в первые 2-3 суток после начала заболевания, затем активность начинает снижаться и достигает нормального уровня на 2-6 сутки. При наличии симптомов и характерных синдромов для острого панкреатита рекомендуется повторять исследование амилазы в динамике в течение 3-5 суток.

Уровень амилазы не всегда соответствует тяжести панкреатита. Как правило наибольшая активность данного фермента наблюдается при отечном панкреатите (наиболее легкая форма), а при развитии геморрагического, тотального панкреатитов характерен нормальный или даже низкий уровень амилазы. Кроме того, состояния, связанные с повышенным содержанием триациглицеринов, обуславливающих хилезность сыворотки крови, сопровождаются снижением активности амилазы.

Гипертриглицеридемический панкреатит, обусловленный высоким уровнем триглицеридов в крови (средний уровень среди пациентов с данным диагнозом составил 12,4 ммоль/л) обуславливает выраженных хилез сыворотки крови, что может быть причиной выбраковки таких проб. Однако, гипертриглицеридемия может сохраняться у пациентов с панкреатитом достаточно долгое время, а врачу клиницисту необходимо знать основные биохимические показатели сыворотки крови. Поэтому таких пациентов мы брали в исследования, делая пометку «Выраженный хилез».

Острый панкреатит, как и ряд заболеваний органов брюшной полости объединяются в клинический симптомокомплекс – «острый живот», развивающийся при повреждениях и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. В этом отношении важно провести дифференциальную диагностику острого панкреатита с другими хирургическими патологиями области живота. Так, повышенная активность амилазы может быть сопровождать ишемию и инфаркт тонкой кишки, перитонит, острую кишечную непроходимость, перфорацию полых органов брюшной полости, ранний послеоперационный период и др.

Одним из специфических тестов острого панкреатита является определение диастазы в моче. Около 65-70% диастаза имеет панкреатическое происхождение. Повышение уровня данного фермента при остром панкреатите

в моче носит более длительный характер, чем амилазы в сыворотке крови. Для более точной дифференциальной диагностики наиболее информативным является моча, собранная в первые 3 часа после возникновения приступа острого панкреатита. В иных случаях на исследование направляют утреннюю порцию мочи. Выделена моча в теплом виде должна быть доставлена в лабораторию и подвергнута исследованию незамедлительно.

Липаза поджелудочной железы гидролизует сложные эфиры глицерина и длинноцепочечных жирных кислот. Его сывороточная активность считается более специфическим маркером острого панкреатита, особенно при гипертриглицеридемическом панкреатите. У пациентов с панкреатитом алкогольной этиологии часто наблюдаются нормальные уровни амилазы в сыворотке крови, а уровень липазы при этом повышен. При остром панкреатите активность липазы в крови увеличивается в течение нескольких часов после острого приступа, достигая максимума через 12–24 ч, и остается повышенной в течение 10–12 дней. Прогноз заболевания плохой, если уровень липазы в крови повышается в 10 и более раз и не снижается до 3-кратного превышения нормы в течение ближайших нескольких дней [3].

Повышенная активность липазы сохраняется дольше, чем у амилазы. Так, если пациент обращается позже, чем 24 часа после возникновения приступа, то амилаза уже может прийти в границы референсных значений, а липаза еще будет иметь высокий уровень активности.

Анализ полученных данных позволил охарактеризовать степень выраженности явлений острого панкреатита, исходя из показателей биохимического анализа крови и мочи. Показатели активности амилазы в сыворотке крови у пациентов имели значения в диапазоне от 211 до 960 ед/л. Средний показатель составил 559 ед/л. Более выражены были показатели диастазы в моче, среднее значение 1825 ед/л. Значения показателя липаза варьировались у пациентов в интервале от 60 до 403 ед/л, среднее значение составило 132 ед/л. Следует отметить, что корреляционная зависимость между содержанием амилазы и липазы в сыворотке крови, и тяжестью состояния у пациентов с диагнозом острый панкреатит не выявлена.

Выводы. Таким образом, лабораторные методы определения амилазы и диастазы в целом лишь подтверждают диагноз острого панкреатита, особенно на ранних стадиях. Нормальный уровень содержания амилазы в сыворотки крови не исключает наличие патологии поджелудочной железы. При одинаковой чувствительности, предпочтительно определение липазы в сыворотке крови, чем амилазы, так как она обладает большей специфичностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирюшина, Д. А. Возможности клинической биохимии в лабораторной диагностике острого и хронического панкреатита / Д. А. Кирюхина, Н. Н. Полехина, С. С. Шеламова / Научное обозрение. Медицинские науки. – 2024. – № 4. – С. 20-24.

2. Диагностические аспекты острого панкреатита / И. С. Малков, А. М. Зайнутдинов, В. Н. Коробов, А. А. Новожилова / Практическая медицина. – 2007. – № 2 (21). – С. 45-48.

3. Ярец, Ю. И. Биохимические тесты в практической медицине : практическое пособие для врачей / Ю. И. Ярец. – Гомель, 2016 – Ч. I. – 62 с.

ВОЗРАСТНАЯ АДАПТАЦИЯ РЕФЕРЕНТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ

Пискунов Д.П.[1,2], Кокшаров А.А.[3], Пушкин А.С.[1,2,3], Ахмедов Т.А.[1,2,3], Городнова М.А.[3], Эмануэль В.Л.[1,3.]

[1]Городская многопрофильная больница № 2
[2]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
[3]Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург. Российская Федерация

Актуальность. Использование единых референсных интервалов без стратификации по возрасту ограничивает точность интерпретации лабораторных показателей, особенно у пациентов пожилых возрастных групп. Физиологические изменения, затрагивающие почечную функцию и белковый обмен, приводят к систематическому смещению концентраций ключевых аналитов, что в условиях многопрофильного стационара может искажать клиническую оценку состояния пациента [1,2].

Целью исследования явилось формирование возраст-зависимых референсных интервалов для креатинина, мочевины и общего белка на основе реальных лабораторных данных.

Материалы и методы. В анализ включены результаты более 5500 пациентов за 2024 год, распределённых на три возрастные категории: 35–59 лет, 60–74 года и 75 лет и старше. Определение показателей выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе с использованием реактивов производителя оборудования (Abbott). Расчёт референсных границ был проведен с применением непрямых статистических подходов, включая модифицированный метод Хоффманна, алгоритмы reflimR и модель Kosmic с учётом ковариат. Для оценки статистической значимости различий использовались непараметрические критерии и квантильная регрессия.

Результаты и их обсуждение. Анализ показал наличие статистически значимых различий между возрастными группами по всем исследуемым показателям ($p < 0,01$). Анализ показал, что возраст пациента напрямую коррелирует с ростом уровней креатинина и мочевины, в то время как содержание общего белка, напротив, имеет тенденцию к снижению. Наиболее ощутимый сдвиг зафиксирован на верхних границах распределения. В частности, для группы 75+ верхний предел креатинина смещается к отметке

133–135 мкмоль/л – это существенно выше лимита в 115 мкмоль/л, заявленного производителем. Аналогичный разрыв виден и по уровню мочевины: 11,3–11,7 ммоль/л против стандартных 8,2 ммоль/л. Динамика уровня общего белка более плавная: медиана падает с 76,3 до 73,7 г/л. Квантильный анализ показал, что в зоне высоких значений чувствительность к возрастному фактору максимальна. Обнаруженный нами разрыв между реальными данными и заводскими референсами у пожилых пациентов прямо указывает на риски: "универсальный" подход ведет к системным ошибкам - от гипердиагностики до пропуска реальных патологий [3,4]. Поэтому применение непрямых методов анализа на основе рутинной базы стационара выглядит более предпочтительно для разработки региональных и возрастных стандартов.

Выводы. Без учета возраста референсные интервалы теряют свою клиническую ценность. Внедрение гибких, адаптированных норм - это не просто следование стандартам качества, а реальный инструмент для исключения диагностических ошибок и более точной интерпретации анализов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Doyle, K. Reference intervals: past, present, and future / K. Doyle, D. R. Bunch // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2023. – Т. 60, № 6. – P. 466-482.
2. Ha M. Serum biochemical reference interval determination in wild Siberian weasel (Mustela sibirica) / M. Ha, Y. D. Suh, S. Ahmed [et al.] // Veterinární medicína. – 2023. – Т. 68, № 3. – P. 122.
3. Harris, S. Protein and aging: practicalities and practice / S. Harris, J. DePalma, H. Barkoukis // Nutrients. – 2025. – Т. 17, № 15. – P. 2461.
4. Current status and challenges in establishing reference intervals based on real-world data / S. Ma, J. Yu, X. Qin, J. Liu // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2023. – Т. 60, № 6. – P. 427-441.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ TREC И KREC В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТЯЖЕЛЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ У ДЕТЕЙ

Полякова Е.А.[1,2], Зобикова О.Л.[3], Жерко Л.В.[1,2], Наумчик И.В.[3], Белевцев М.В.[1]

[1]Республиканский научно-исследовательский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии

[2]Белорусский государственный медицинский университет

[3]Республиканский научно-исследовательский центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Актуальность. Первичные иммунодефициты объединяют разнообразные наследственные нарушения иммунного статуса. Среди них особую опасность представляют тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД),

отличающиеся фатальным прогнозом в первые годы жизни при условии несвоевременного выявления и отсутствия специфической терапии [1]. Общепринятые диагностические протоколы, базирующиеся на иммунофенотипическом анализе лимфоцитарного звена и измерении концентрации иммуноглобулинов, хотя и констатируют факт иммунной дисфункции, зачастую не обладают достаточной разрешающей способностью для точной локализации точки ареста дифференцировки лимфоидных предшественников на инициирующих стадиях лимфопоэза.

В последние годы приоритетным тестом оценки эффективности лимфопоэза выступает количественное содержание сигнальных последовательностей рекомбинации Т-клеточных рецепторов TREC (от англ. T-cell receptor excision circles) и kappa-делеционных рекомбинационных эксцизионных кругов KREC (от англ. Kappa-deleting recombination excision circles). Количество данных молекулярных структур в периферической крови коррелирует с выходом наивных Т- и В-лимфоцитов из центральных органов лимфопоэза. Генетические дефекты в ключевых генах, таких как *IL2RG, IL7R, RAG1, JAK3, ADA* и *PNP*, блокируют развитие лимфоцитов, что приводит к лимфопении и снижению или отсутствию копий TREC и KREC [2].

Цель. Установить диагностическую значимость определения уровней TREC и KREC в дифференциальной диагностике различных типов комбинированных иммунодефицитов (КИД) по классификации МКБ-10 (D81.1, D81.2, D81.3, D81.5).

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты (n=14), отобранные на основании республиканского регистра первичных иммунодефицитов и проходившие обследование и лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» с 2003 по 2023 гг.

Определение уровней TREC и KREC проводилось методом количественной ПЦР с использованием специфических праймеров. Результаты выражались в копиях на 10^6 лейкоцитов.

Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна-Уитни. Интегральная диагностическая информативность метода оценивалась посредством ROC-анализа и определения площади под кривой (AUC).

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с диагнозом D81.1 (Т–В–) обнаружено полное отсутствие обоих маркеров: TREC = 0 и KREC = 0 копий на 10^6 лейкоцитов. Это свидетельствует о полном блоке развития Т-и В-лимфоцитов, что согласуется с патогенезом данной формы КИД.

При D81.2 (Т–В+) наблюдалась иная картина: TREC отсутствовали у всех пациентов (0 копий), в то время как KREC варьировали в пределах 2501–12025 копий на10^6 лейкоцитов, что соответствует сохранной В-клеточной линии.

Статистический анализ показал значимые различия уровней TREC при обоих фенотипах (Т–В– и Т–В+) по сравнению с группой здоровых детей (U=0,0, p<0,0001). Что касается KREC, то значимые различия были выявлены только для группы Т–В– (U=0,0, p<0,0001), в то время как при Т–В+ значимых

отличий не выявлено (U=81,0, p=0,35). Распределение по диагнозам МКБ-10 представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованной группы

Диагноз (МКБ-10)	Пациенты, n	Фенотип	TREC x 10^6 лейкоцитов	KREC x 10^6 лейкоцитов	Установленный генетический вариант
D81.1	5	T–B–	0	0	*RAG1*
D81.2	7	T–B+	0	5251[3175;7853,5]	*IL2RG, JAK3*
D81.3	1	T–B+	0	2100	*IL7R*
D81.5	1	T–B–	0	0	*ADA, PNP*

Для отдельных пациентов с диагнозами D81.3 и D81.5 статистический анализ не проводился ввиду недостаточного количества выборки. Однако качественные данные показали, что у пациента с D81.3 TREC не детектировались, а KREC находились в диапазоне нормальных значений. У пациента с D81.5 не детектировались как TREC, так и KREC, что соответствует фенотипу T–B– ТКИД.

Оценка интегральной диагностической информативности посредством ROC-анализа подтвердила высокую ценность метода (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты ROC-анализа

Параметр	AUC	p	Чувствительность	Специфичность
TREC (D81.1, D81.2)	1,00±0,00	<0,0001	100%	100%
KREC (D81.1)	1,00±0,00	<0,0001	100%	100%
KREC (D81.2)	0,614±0,11	0,35	42,85%	83,3%

Для объединенной группы пациентов с КИД (D81.1, D81.2), у которых отсутствовали TREC, площадь под кривой (AUC) составила 1,00±0,00 (p<0,0001). Диагностическая чувствительность и специфичность определения TREC достигли 100,0%. Это указывает на высокую диагностическую информативность теста в выявлении Т-клеточной лимфопении.

При анализе диагностической значимости KREC для пациентов с отсутствием В-лимфоцитов (D81.1) AUC также составила 1,00±0,00 (p<0,0001) с чувствительностью и специфичностью 100,0%. Однако для пациентов с КИД и нормальным уровнем В-лимфоцитов (D81.2) AUC_{KREC} составила 0,614±0,11 (p=0,35), что соответствует неудовлетворительной или средней диагностической информативности. Чувствительность в данной группе составила 42,85%, при специфичности 83,3%. Таким образом, определение только уровней KREC в диагностике КИД обладает слабой информативностью в случаях сохранного В-клеточного звена. Тем не менее, одновременное

определение TREC и KREC обладает 100% специфичностью в выявлении КИД, позволяя дифференцировать типы нарушений лимфопоэза.

Полученные данные согласуются с литературными источниками, указывающими на то, что генные дефекты могут влиять как на развитие Т-лимфоцитов, так и на развитие В-лимфоцитов. Определение уровней TREC и KREC позволяет оценить тимический выход Т-клеток и продукцию В-клеток, предоставляя важную информацию о состоянии иммунной системы [3].

Выводы. Комбинированное определение TREC и KREC обладает высокой специфичностью и чувствительностью для дифференциальной диагностики различных генетических форм первичных иммунодефицитов, особенно при раннем скрининге новорождённых и детей первого года жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. New tools for diagnosis of primary immunodeficiencies / A. A. Bousfiha Jacques G. Rivière [et al.] // Clinical & Experimental Immunology. – 2024. – Vol. 215, № 2. – P. 123–135. – doi: 10.1093/cei/uxad147.

2. Eddens, T. Trends in pediatric primary immunodeficiency: incidence, utilization, transplantation, and mortality / T. Eddens, M. Mack, M. McCormick's [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2021. – Vol. 9, № 10. – P. 3652–3660.

3. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity / M. G. Seidel, G. Kindle, B. Gathmann [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 1763-1770. – doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЧЕВИНЫ И ЛАКТАТА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Решетов К.Д., Возьмитель Л.Г., Рутковская Ж.А., Шуляк Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации среди лиц молодого трудоспособного возраста [3]. Летальность при тяжелой ЧМТ достигает 40–70%, что обусловлено не только первичным повреждением головного мозга, но и развитием вторичных нарушений гомеостаза [2].

Среди множества лабораторных показателей, отражающих тяжесть состояния пациентов с ЧМТ, недооценёнными остаются мочевина и лактат. Мочевина является классическим маркером азотистого обмена и отражает выделительную функцию почек, тогда как лактат – ключевой индикатор тканевой гипоксии и метаболического ацидоза [1]. Комплексная оценка этих двух показателей может иметь высокую прогностическую ценность, поскольку

позволяет одновременно оценить два патофизиологических звена: почечную дисфункцию и тканевую гипоксию.

Цель. Оценить диагностическую значимость уровней мочевины и лактата в плазме крови у пациентов с тяжелой ЧМТ для прогнозирования исхода лечения

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 105 карт пациентов тяжелой закрытой ЧМТ (57 с благоприятным исходом, 48 с летальным). Критерии исключения: полиорганная травма, хронические декомпенсированные заболевания. Забор венозной крови проводился на 1, 3, 5, 7 и 9 сутки, определяли уровни мочевины и лактата. Статистическая обработка выполнена с помощью SPSS Statistics 23.0 с использованием критерия Манна–Уитни. Для оценки диагностической эффективности проведен ROC-анализ, для построения прогностической модели – бинарная логистическая регрессия. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и выводы. В ходе исследования были установлены различия в содержании мочевины и лактата в плазме крови между исследуемыми группами в разные сутки после полученной травмы (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание мочевины и лактата (Lac) в плазме крови пациентов с закрытой ЧМТ тяжёлой степени с благоприятным исходом (группа 1) и летальным исходом (группа 2)

Показатель	Группа	День 1	День 3	День 5	День 7	День 9
Мочевина, ммоль/л	***1***	6,1 [4,5; 7,2]	6,5* [6,1; 6,9]	5,7* [5,4; 6,3]	5,9* [5,4; 6,3]	5,6* [5,3; 5,9]
	2	5,9 [5,4; 6,3]	9,6 [8,7; 10,7]	8,8 [7,8; 9,6]	8,6 [8,2; 9,1]	8,4 [8,2; 8,8]
Lac, ммоль/л	***1***	4,0 [3,6; 4,6]	3,7* [3,0; 4,4]	2,6* [2,2; 3,0]	2,5* [2,3; 2,8]	1,5* [1,3; 1,6]
	2	4,5 [3,9; 4,9]	5,3 [4,3; 6,0]	5,9 [5,2; 6,5]	6,5 [5,4; 6,8]	5,4 [5,3; 5,7]

Примечания: * – статистически значимые различия между группой 1 и 2 при $p \leq 0,05$.

В группе восстановившихся пациентов уровень мочевины оставался стабильно низким на протяжении всего периода наблюдения (от 5,7 [5,4; 6,3] до 6,5 [6,1; 6,9] ммоль/л). В группе пациентов с летальным исходом зафиксирован значительный подъем показателя на 3-й день (9,6 [8,7; 10,7] ммоль/л), который сохранялся выше референтных значений на протяжении всего периода исследования. Различия между группами на 3–9 сутки были статистически достоверны (U, $p<0,05$).

Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении лактата: у выживших пациентов уровень лактата планомерно снижался с 4,0 [3,6; 4,6] ммоль/л в 1-е сутки до 1,5 [1,3; 1,6] ммоль/л к 9-му дню, тогда как у пациентов с летальным исходом он прогрессивно нарастал с 4,5 [3,9; 4,9] ммоль/л в 1-е сутки до 6,5 [5,4; 6,8] ммоль/л к 7-м суткам, оставаясь критически

высоким (5,4 [5,3; 5,7] ммоль/л) до конца наблюдения. Различия между группами на 3–9 сутки достоверно значимы (U, $p<0,05$).

Анализ историй болезни показал, что 9 из 48 (18,8%) пациентов с летальным исходом умерли в первые 8 суток после травмы, тогда как остальные 39 (81,2%) прожили от 23 до 167 суток. Это позволило предположить, что первые 8 суток являются критическим временным периодом, однако его преодоление не гарантирует благоприятного исхода. В связи с этим была поставлена задача оценить прогностическую значимость биохимических показателей на 9-е сутки.

Показатели были включены в ROC-анализ, однако установлено, что ни один из них в отдельности не обладает одновременно высокой чувствительностью и специфичностью. В связи с этим для повышения эффективности прогнозирования был проведен многофакторный анализ с использованием метода бинарной логистической регрессии, в результате которого получено следующее уравнение (1):

$$Y = \frac{exp^{(-11,823+0,817[\text{Моч}]+1,502[\text{Лак}])}}{1+exp^{(-11,823+0,817[\text{Моч}]+1,502[\text{Лак}])}}, \quad (1)$$

где Y – искомый показатель;

Моч – концентрация мочевины у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой на 9 сутки в плазме крови, ммоль/л;

Лак – концентрация лактата у пациентов с тяжёлой черепно-мозговой травмой на 9 сутки в плазме крови, ммоль/л.

Для оценки диагностической эффективности построенной регрессионной модели проведен ROC-анализ, позволивший определить оптимальное пороговое значение прогностического индекса, а также рассчитать диагностическую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность результатов. При пороговом значении 0,58 разработанная модель показала выраженные диагностические показатели. Её чувствительность составила 95,7 %, специфичность 95,6 %, что указывает на способность модели правильно распознавать как пациентов с неблагоприятным исходом, так и пациентов с благоприятным исходом. Рассчитанные прогностические ценности составляют: для положительного теста (ПЦПР) – 93,8%, для отрицательного – 95,5 %. Полученные цифры подтверждают высокую надежность модели для прогнозирования летального и благоприятного исходов (рис. 1).

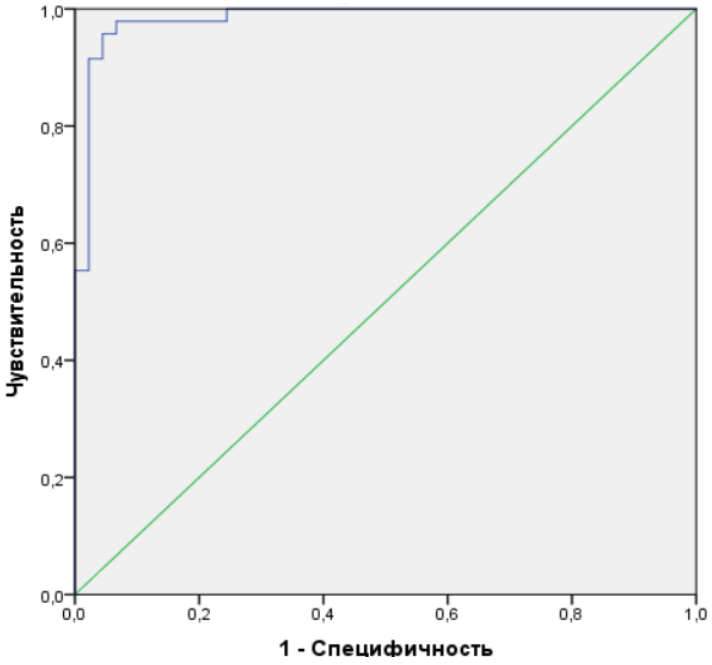


Рисунок 1 – График, отражающий прогностическую значимость, полученную в ходе ROC-анализа регрессионной модели

Заключение. Установлено, что у лиц с летальным исходом наблюдается стабильно повышающийся уровень мочевины и лактата, тогда как в группе выживших оба биохимических маркера не выходили за референсные значения и постепенно возвращались к норме. Поскольку оценка каждого из показателей не обеспечивала достаточной прогностической значимости, то была сформирована регрессионная модель, учитывающая значения мочевины и лактата на 9-е сутки наблюдения за пациентами. При пороговом значении 0,58 модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность (чувствительность – 95,7%, специфичность – 95,6%, ПЦПР – 93,8%, ПЦОР – 95,5%). На основании этих данных, модель может быть рекомендована для оценки прогноза пациентов с тяжёлой ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. . Таганович, А. Д. Биологическая химия / А. Д. Таганович, Е. А. Девина, Е. А. Хотько. – Минск : Новое знание, 2024. – 920 с.

2. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury / Fourth N. Edition Carney, A.M. Totten, C. O'Reilly [et al.] // Neurosurgery. – 2017. – Vol. 80, № 1. – P. 6–15.

3. Global Health Statistics, 2007 // Geneva: World Health Organization, 2007. – URL: http: www.who.int/whosis/en/2 (date of access: 18.03.2026).

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Романчук В.В.[1], Зинчук В.В. [1], Гуляй И.Э. [1], Логош М.В.[2]

[1]Гродненский государственный медицинский университет

[2]Гродненская университетская клиника,

Гродно, Беларусь

Актуальность. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) представляет собой хроническую нейродегенеративную патологию, являющуюся одной из главных причин необратимой потери зрения [2]. Согласно современным научным концепциям, в основе заболевания лежит формирование глаукомной оптической нейропатии. Ее развитие обусловлено сочетанным влиянием трех ключевых факторов: механической деформации решетчатой пластинки склеры с последующей компрессией нервных волокон, сосудистой дисфункции, провоцирующей ишемические изменения зрительного нерва, и метаболических сдвигов, инициирующих апоптоз ганглиозных клеток сетчатки. Данные клетки являются главными нейронами, обеспечивающими передачу зрительной информации, и отличаются высоким уровнем метаболизма [4; 5].

В современной офтальмологии активно развиваются междисциплинарные исследования на стыке биохимии, молекулярной биологии и клинической практики, направленные на детальное выяснение путей поражения зрительного анализатора и ганглиозного комплекса. Вышеизложенные факты подтверждают необходимость углубленного анализа динамики развития окислительного стресса на различных этапах прогрессирования ПОУГ. Эти знания могут стать основой для разработки целенаправленных терапевтических подходов, учитывающих степень тяжести заболевания, и являются одной из актуальных задач современной офтальмологии.

Цель. Изучить закономерности формирования окислительного стресса у пациентов с ПОУГ на различных стадиях заболевания.

Материалы и методы исследования. Было проведено одноцентровое обсервационное сравнительное исследование с параллельными группами. Протокол был одобрен этическим комитетом, все участники дали письменное информированное согласие. В него вошли 100 пациентов с ПОУГ и 30 человек, не страдающих данной патологией. Пациенты с ПОУГ разделены на три группы в зависимости от стадии заболевания. В 1-ю группу вошли 36 человек с начальной (I) стадией заболевания, во 2-ю группу вошли 29 человек с развитой (II) стадией, в 3-ю группу включены 35 пациентов с далекозашедшей (III) и терминальной (IV) стадией ПОУГ. Диагноз и стадии устанавливались на основании комплексного офтальмологического обследования. Каждый пациент рассматривался в виде отдельного клинического случая с учетом данных хуже видящего глаза.

Для оценки прооксидантно-антиоксидантного баланса участникам исследования был выполнен забор крови утром, натощак, из локтевой вены. Определение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в венозной крови проводили методом спектрофлуориметрии и спектрофотометрии по стандартизированным методикам.

Полученные показатели проверяли на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом этого была использована непараметрическая статистика с применением программы «Jamovi 2.3». Достоверность полученных данных, с учетом размеров выборки и множественных сравнений оценивалась с помощью рангового дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса. Для определения конкретных пар групп, между которыми существуют статистически значимые различия использовался метод попарных сравнений Двасс-Стил-Кричлоу-Флигнера. Уровень статистической значимости принимали за $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. При анализе и статистической обработке полученных данных установлено, что с увеличением стадии ПОУГ происходит усиление процессов ПОЛ и нарушение АОЗ. Показатели ПОЛ, а именно диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА), демонстрировали отчетливую тенденцию к возрастанию с увеличением стадии ПОУГ, что подтверждает наличие усиливающегося окислительного повреждения липидных структур. Содержание ДК в плазме и эритроцитах увеличилось от 46,4% ($p<0,001$) при I ст. до 164,0% ($p<0,001$) при III-IV ст. и от 12,8% ($p=0,011$) на I ст. до 55,1% ($p<0,001$) на III-IV ст. соответственно в сравнении с контролем. Наибольший рост МДА был установлен в плазме при III-IV ст. и составлял 108,0% ($p<0,001$) в сравнении с контролем.

Стационарный уровень протекания ПОЛ регулируется АОЗ, которая ограничивает образование перекисных радикалов [3]. Динамику работы АОЗ изучали по ферментативному (каталаза) и неферментативному (α-токоферол, ретинол, восстановленный глутатион и церулоплазмин) звену.

Оценка состояния неферментативного звена АОЗ продемонстрировала устойчивое снижение показателей с переходом от начальной к поздним стадиям глаукомного процесса, отражающее прогрессирующее истощение антиоксидантных ресурсов. Одновременно наблюдалось увеличение активности каталазы, что, вероятно, представляет собой адаптационно-компенсаторный механизм, направленный на нейтрализацию избыточного количества перекиси водорода в условиях выраженного окислительного стресса. Самая низкая концентрация α-токоферола, ретинола и церулоплазмина была зафиксирована при III-IV ст. (снижение составило 13,8% ($p=0,006$), 23,5% ($p=0,023$), 47,5% ($p<0,001$) соответственно) в сравнении со здоровыми лицами. Наибольшее падение уровня восстановленного глутатиона отмечено при II ст. (33,4% ($p=0,004$)) по отношению к лицам, не страдающим глаукомой. Активность каталазы увеличивалась от I к III-IV ст. на 65,5 – 81,2% ($p<0,001$).

Выявленные биохимические изменения в системе ПОЛ-АОЗ демонстрируют стойкую ассоциацию между стадией глаукомного процесса

и выраженностью прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса. Снижение концентрации ключевых неферментативных антиоксидантов на фоне активизации ПОЛ свидетельствует об истощении защитных механизмов и формировании порочного круга, способствующего дальнейшему прогрессированию нейродегенеративных изменений [1].

Выводы. Проведённое исследование выявило наличие прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса при ПОУГ, степень которого с увеличением степени тяжести заболевания усиливалась, что обосновывает необходимость стадийно-ориентированных подходов к антиоксидантной терапии с целью замедления нейродегенеративных изменений и стабилизации клинического течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Going the Extra (Synaptic) Mile: Excitotoxicity as the Road Toward Neurodegenerative Diseases / A. Armada-Moreira, J. I. Gomes, C. C. Pina [et al.] // Front. Cell. Neurosci. – 2020. – Vol. 14. – P. 90.

2. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals / Y. Morizane, N. Morimoto, A. Fujiwara A [et al.] // Jpn. J. Ophthalmol. – 2019. – Vol. 63, № 1. – P. 26–33.

3. Lipid peroxidation products and their role in neurodegenerative diseases / O. V. Taso, A. Philippou, A. Moustogiannis [et al.] // Ann. Res. Hosp. – 2019. – Vol. 3. – P. 2.

4. Retinal energy metabolism in health and glaucoma / R. J. Casson, G. Chidlow, J. G. Crowston [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2021. – Vol. 81. – P. 100881.

5. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases Associated with Retinal Ganglion Cells Degeneration / E. Y. Kang, P. K. Liu, Y. T. Wen [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 1948.

ОСОБЕННОСТИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

Романчук В.В.[1], Зинчук В.В.[1], Сухоносик О.Н.[2], Ромашко А.А.[2]

[1]Гродненский государственный медицинский университет

[2]Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Актуальность. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) представляет собой хроническую патологию, сопровождающуюся дегенерацией зрительного нерва и сужением зрительных полей. Традиционно основной причиной этого процесса считается высокий уровень внутриглазного давления (ВГД). Тем не менее клиническая практика показывает, что даже при успешном контроле ВГД – как консервативном, так и оперативном –

у значительной части пациентов деструктивные изменения продолжаются. Это подтверждает участие в патогенезе иных факторов [2].

В качестве одного из таких звеньев рассматривается окислительный стресс (ОС). Данное состояние возникает при дисбалансе между продукцией активных форм кислорода (АФК) и ресурсами антиоксидантной системы по их деактивации [6]. Свободные радикалы и пероксид водорода провоцируют повреждение биомолекул, включая мембранные липиды, белковые структуры и нуклеиновые кислоты. При ПОУГ это критично, поскольку ОС инициирует функциональные расстройства и гибель (апоптоз) ганглионарных клеток сетчатки, а также разрушение аксонов зрительного нерва [5]. Антиоксидантная защита (АОЗ) формируется за счет работы ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы) и неферментативных агентов (ретинола, α-токоферола, церулоплазмина, восстановленного глутатиона). Современные данные указывают на то, что при глаукоме активация перекисного окисления липидов на фоне истощения антиоксидантных резервов может выступать решающим фактором прогрессирования болезни [1].

Цель. Проанализировать особенности прооксидантно-антиоксидантного статуса у пациентов с ПОУГ в сравнении с условно здоровыми людьми, на основе определения показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и АОЗ.

Материалы и методы исследования. В работу были включены 130 участников, распределенных на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 100 пациентов (53 мужчины, 47 женщин; средний возраст 65,0 ± 6,56 лет) с верифицированной ПОУГ, проходивших обследование на базе офтальмологического отделения Гродненской университетской клиники. Группу контроля составили 30 добровольцев (17 мужчин, 13 женщин; средний возраст 63,0 ± 6,46 лет) без выраженной соматической и офтальмопатологии (допускалось наличие возрастной катаракты).

Для оценки окислительных процессов в плазме и эритроцитах определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК) по поглощению в УФ-спектре (233 нм). Концентрацию малонового диальдегида (МДА) фиксировали по результатам реакции с 2’-тиобарбитуровой кислотой. Содержание ретинола и α-токоферола измеряли методом флуоресцентного анализа гексанового экстракта при специфических длинах волн возбуждения и испускания (325/470 нм и 286/350 нм соответственно).

Антиоксидантный статус оценивали по уровню восстановленного глутатиона в эритроцитах (реакция с реактивом Эллмана, λ = 412 нм) и содержанию церулоплазмина в плазме (через окисление п-фенилендиамина). Ферментативную активность каталазы определяли спектрофотометрически по интенсивности окрашивания комплекса перекиси водорода с молибдатом аммония (410 нм). Лабораторные измерения выполнялись на отечественном оборудовании: спектрофотометре PV1251C и спектрофлуориметре СМ 2203 (производства «СОЛАР», Беларусь).

Полученные показатели проверяли на соответствие закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Учитывая характер распределения показателей, дальнейшие расчеты проводились методами непараметрической статистики в программном пакете «Jamovi 2.3». Для определения достоверности межгрупповых различий применяли U-критерий Манна-Уитни. Уровень статистической значимости принимали за $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования демонстрируют сложную картину прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у пациентов с ПОУГ. У пациентов с глаукомой наблюдалась активизация процессов ПОЛ, что выражалось увеличением содержания ДК и МДА в венозной крови. Уровень ДК в плазме увеличился на 88,4% ($p<0,001$), в эритроцитах на 44,6% ($p<0,001$), концентрация МДА возрасла в плазме на 78,6% ($p<0,001$), в эритроцитах на 72,3% ($p<0,001$) в сравнении с лицами, не болеющими глаукомой.

При ПОУГ отмечено достоверное снижение АОЗ организма. Зафиксировано уменьшение концентрации α-токоферола на 8,7% ($p=0,039$), ретинола на 22,6% ($p<0,001$), восстановленного глутатиона на 30,0% ($p<0,001$) и церулоплазмина на 33,4% ($p<0,001$), но следует отметить, что активность каталазы возросла на 72,0% ($p<0,001$).

ОС, подтвержденный ростом ДК и МДА, может усиливать повреждение ГКС и зрительного нерва, даже если ВГД находится под контролем [4]. Снижение концентрации α-токоферола, ретинола, восстановленного глутатиона и церулоплазмина указывает на истощение неферментативной АОЗ, что делает ткани более уязвимыми к действию АФК [7]. Одновременно повышение активности каталазы отражает попытку организма справиться с избытком перекиси водорода, однако эта компенсация оказывается недостаточной, о чем свидетельствует значительное усиление ПОЛ. Эти изменения имеют прямое отношение к патогенезу ПОУГ. Снижение антиоксидантных резервов, вероятно, связано с их интенсивным потреблением в условиях хронического заболевания, что создает порочный круг: увеличение уровня АФК ведет к более быстрому истощению антиоксидантов, что способствует дальнейшему прогрессированию повреждения тканей. Таким образом, результаты подчеркивают, что ОС играет ключевую роль в развитии глаукомной оптической нейропатии, а АОЗ может быть важной мишенью для терапевтических вмешательств [3].

Выводы. Данное исследование выявило развитие прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у пациентов с ПОУГ, особенностью которого является значительное повышение уровня ДК и МДА, а также снижение концентрации α-токоферола, ретинола, восстановленного глутатиона и церулоплазмина на фоне увеличения активности каталазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma / M. Tanito, S. Kaidzu, Y. Takai, A. Ohira // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 25792.

2. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force / M. V. Boland, A. M. Ervin, D. S. Friedman [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2013. – Vol. 158, № 4. – P. 271–279.

3. Elfawy, H. A. Crosstalk between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age related neurodegenerative disease: Etiologies and therapeutic strategies / H. A. Elfawy, B. Das // Life Sci. – 2019. – Vol. 218. – P. 165–184.

4. Lipid peroxidation products and their role in neurodegenerative diseases / O. V. Taso, A. Philippou, A. Moustogiannis [et al.] // Ann. Res. Hosp. – 2019. – Vol. 3. – P. 2.

5. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases Associated with Retinal Ganglion Cells Degeneration / E. Y. Kang, P. K. Liu, Y. T. Wen [et al.] // Antioxidants. – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 1948.

6. Role of Oxidative Stress in Ocular Diseases: A Balancing Act / D. Y. Shu, S. Chaudhary, K.-S. Cho [et al.] // Metabolites. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 187.

7. The Intertwined Roles of Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress in Glaucoma / D. J. Hurley, C. Normile, M. Irnaten, C. O'Brien // Antioxidants. – 2022. – Vol. 11, № 5. – P. 886.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕСТА НА НИТРИТЫ И КУЛЬТУРАЛЬНОГО МЕТОДА У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Русак А.А.[1], Анисько Л.А.[1], Григорцевич С.Г.[2], Долгина Ю.Н.[2], Сенько М.П. [2]

[1] Белорусский государственный медицинский университет
[2] Республиканский научно-исследовательский центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются серьезным осложнением у пациентов, проходящих лечение в онкологических стационарах. Специфика пациентов онкологического профиля характеризуется наличием выраженной иммуносупрессии на фоне химиотерапии, лучевого воздействия, а также частыми инвазивными манипуляциями. В этих условиях риск развития уросепсиса возрастает многократно, что требует максимально оперативной диагностики бактериурии для своевременного назначения антибактериальной терапии [1].

Традиционный бактериологический посев мочи остается золотым стандартом диагностики, однако его главным ограничением является длительность ожидания результата. В экстренной онкоурологии и при ведении пациентов в критических состояниях такая задержка может быть критической. Одним из известных маркеров бактериурии является тест на нитриты. Данный

тест основан на способности грамотрицательных бактерий восстанавливать нитраты в нитриты (реакция Грисса). Однако диагностическая ценность этого показателя у онкологических пациентов может отличаться от общепопуляционного и требует детального изучения и валидации.

Цель. Оценить диагностические характеристики теста на нитриты в сравнении с результатами классического микробиологического исследования (посева) у пациентов онкологического профиля.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе клинико-диагностической и бактериологической лаборатории ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова». В работу было включено 390 образцов мочи, полученных из различных отделений центра для проведения общего клинического анализа мочи и бактериологического посева.

Сбор биоматериала осуществлялся методом средней порции в стерильные контейнеры. Доставка образцов в лабораторию и начало исследования производились в течение 2 часов с момента забора. Это позволило минимизировать риски ложноположительных результатов, связанных с размножением бактерий вне организма, и ложноотрицательных результатов, связанных с деградацией химических соединений.

Посев выполнялся на твердые питательные среды. Клинически значимой бактериурией считался рост микроорганизмов в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Исследование на нитриты проводилось на автоматическом анализаторе Sysmex UC-3500 с использованием тест-полосок Meditape.

На основе сопоставления результатов автоматизированного теста на нитриты и культурального метода были рассчитаны следующие показатели диагностической эффективности:

- Чувствительность (Se) = ИП / (ИП + ЛО)
- Специфичность (Sp) = ИО / (ЛП + ИО)
- Прогностическая ценность положительного результата (PPV) = ИП / (ИП + ЛП)
- Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) = ИО / (ЛО + ИО)
- Распространенность бактериурии = (ИП + ЛО) / n

где ИП - истинно положительные, ЛП - ложноположительные, ИО - истинно отрицательные, ЛО - ложноотрицательные результаты, n – общее число наблюдений.

Результаты и их обсуждение. В ходе сравнительного анализа данных автоматизированного теста на нитриты и референсного культурального метода были получены следующие результаты (Таблица 1).

Распространенность бактериурии в исследуемой выборке онкологических пациентов составила 22,1% (86 из 390 образцов), что отражает высокий риск инфекционных осложнений у пациентов онкологического профиля и сопоставимо с литературными данными для онкологических пациентов [1].

Таблица 1 – Характеристики теста на нитриты (n=390)

Показатель	Абсолютные значения / Формула	Значение
Истинно положительные (ИП)	24	-
Ложноположительные (ЛП)	6	-
Истинно отрицательные (ИО)	298	-
Ложноотрицательные (ЛО)	62	-
Чувствительность (Se)	ИП/(ИП+ЛО) = 24/86	27,9%
Специфичность (Sp)	ИО/(ЛП+ИО) = 298/304	98,0%
PPV	ИП/(ИП+ЛП) = 24/30	80,0%
NPV	ИО/(ЛО+ИО) = 298/360	82,8%
Ложноположительные результаты (FPR)	1 – Sp	2,0%
Ложноотрицательные результаты (FNR)	1 – Se	72,1%
Распространенность	86/390	22,1%

Высокая специфичность (98,0%) подтверждает надежность положительного результата теста на нитриты. Доля ложноположительных результатов составляет всего 2,0% (6 из 304 здоровых). Это означает, что при положительном тесте вероятность ошибки минимальна. Чувствительность метода составила (27,9%). Это означает, что более 72% случаев бактериурии (62 из 86) остаются не выявленными при скрининге только по нитритам.

Выводы.

Автоматизированный тест на нитриты у пациентов онкологического профиля демонстрирует высокую специфичность (98,0%) и приемлемую прогностическую ценность положительного результата (80,0%), что позволяет использовать положительный тест на нитриты для раннего начала эмпирической антибактериальной терапии у тяжелых пациентов без ожидания результатов посева, что критически важно при подозрении на уросепсис. В то же время низкая чувствительность метода (27,9%) и высокий уровень ложноотрицательных результатов (72,1%) не позволяют исключить инфекцию при отрицательном результате. Строгое соблюдение преаналитического этапа (доставка образцов в лабораторию в течение 2 часов) является необходимым условием для получения достоверных результатов автоматизированного скрининга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global prevalence and etiologies of urinary tract infection among oncologic patients: a systematic review and meta-analysis / M. Assefa, M. Tigabie, A. Amare [et al.] // World J Urol. – 2025. – Vol. 43, № 389. – DOI: 10.1007/s00345-025-05774-3.

Раздел 5
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРЕПОДАВАНИЯ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В ВУЗАХ

СУБОРДИНУТУРА ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ – ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ-ДИАГНОСТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Лелевич С.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Субординатура, как форма индивидуальной профилизации высшего медицинского образования вводится на 6 курсе лечебного и педиатрического факультетов, а также на 5 курсе медико-диагностического факультета в соответствии с образовательными стандартами высшего образования и типовыми учебными планами по специальностям [1].

Субординатура дает возможность студенту приобрести практические навыки по профилю будущей специальности. Формирование учебных групп по профилям субординатуры проводится на основании потребности организаций здравоохранения Республики Беларусь в кадрах соответствующих специальностей и квалификаций. Цифры обучения в субординатуре студентов пятого и шестого курсов медицинских университетов ежегодно утверждаются приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Зачисление студентов на обучение в субординатуре проводится по конкурсу на основе общей суммы баллов, подсчитанной с учетом среднего балла текущей аттестации за предшествующий период обучения и дополнительных баллов за участие в научно-исследовательской работе, работе по оказанию медицинской помощи пациентам в организациях здравоохранения, а также общественной деятельности студента.

Состав учебных групп по профилям субординатуры утверждается приказом ректора учреждения высшего медицинского образования не позднее, чем за месяц до начала учебного года. Профиль субординатуры учитывается при распределении выпускника и соответствует направлению интернатуры.

Цель. Оценить роль субординатуры по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» в подготовке будущих специалистов.

Материалы и методы исследования. Описательные.

Результаты и их обсуждение. На пятом курсе медико-диагностического факультета медицинского ВУЗа Республики Беларусь студенты, обучающиеся по специальности 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело», имеют возможность выбирать следующие субординатуры:

1. Клиническая лабораторная диагностика.
2. Инструментальная диагностика.

В первом случае осуществляется целенаправленная подготовка врачей клинической лабораторной диагностики, а во втором – врачей лучевой и функциональной диагностики, соответственно.

Клиническая лабораторная диагностика – научная специальность, занимающаяся разработкой лабораторных методов анализа биологических материалов организма человека, оценкой с помощью этих методов состояния органов и систем организма и их резервных возможностей, установлением лабораторных критериев нормы и патологии, выявлением закономерностей изменений состава и свойств биологических материалов в ходе развития патологических процессов с оценкой возможностей их использования для установления диагноза и прогноза болезни, контроля за результатами лечения и реабилитации.

Клиническая лабораторная диагностика включает в себя клиническую биохимию, лабораторную гематологию и клиническую цитологию, микробиологию, токсикологию, общеклинические, молекулярно-биологические и другие виды лабораторных исследований.

Основными объектами клинико-лабораторного исследования являются: содержимое сосудов и полостей (кровь, цереброспинальная, амниотическая (околоплодные воды), внутрисуставная жидкость, транссудаты, экссудаты, содержимое желудочно-кишечного тракта, выделения из организма (моча, кал, слюна, мокрота, грудное молоко, экскреты кожных и сальных желез, конденсат выдыхаемого воздуха), ткани органов (кости, костный мозг и др.), дериваты кожи (ногти, волосы), и др.

Врач клинической лабораторной диагностики – это специалист с высшим медицинским образованием, выполняющий свои профессиональные обязанности в структурных подразделениях организаций здравоохранения, которые называются клинико-диагностические лаборатории (КЛД) или отделения клинической лабораторной диагностики.

Студенты пятого курса медико-диагностического факультета, обучающиеся в субординатуре по специальности «Клиническая лабораторная диагностика», получают необходимый им для осуществления дальнейшей профессиональной деятельности объем теоретической, а также практической информации по следующим учебным дисциплинам:

1. Клиническая биохимия.
2. Лабораторная гематология и клиническая цитология.
3. Клиническая лабораторная диагностика.
4. Клиническая иммунология и аллергология.

По каждой из вышеперечисленных дисциплин кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии Гродненского государственного медицинского университета разработаны ЭУМК, подготовлены и изданы учебные пособия с грифом Министерства образования Республики Беларусь, а также паспорта станций ОСКЭ для принятия практических навыков при проведении итоговой аттестации.

Каждое практическое занятие проводится с использованием лабораторного оборудования, инструментария и необходимых реагентов.

Со студентами разбираются клинические случаи и решаются ситуационные задачи согласно тематике практических занятий. Благодаря тесным контактам с клиническими базами университета, студенты имеют возможность участвовать в диагностическом процессе КДЛ организаций здравоохранения, что позволяет качественно закреплять теоретические знания, полученные на лекциях и занятиях. Важной составляющей учебного процесса на кафедре является проведение предметных студенческих олимпиад. Это позволяет более эффективно готовить будущих специалистов клинической лабораторной диагностики для практического здравоохранения.

Выводы. 1. Субординатура по клинической лабораторной диагностике является важным элементом образовательного процесса студентов диагностического профиля. 2. Обучение в субординатуре по клинической лабораторной диагностике позволяет эффективнее сформировать профессиональные навыки у будущих врачей клинической лабораторной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Субординатура как этап специализации / А.Т. Щасный, Н. Ю. Коневалова, И. В. Городецкая, В. В. Редненко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 145–149.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В ГРОДНЕНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Лелевич С.В.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Актуальность. Клиническая биохимия является важнейшим разделом клинической лабораторной диагностики наряду с лабораторной гематологией, иммунологией, клинической микробиологией, изосерологией и др. Эта область лабораторной медицины достаточно бурно развивается. Современная клиническая биохимия позволяет существенно облегчить квалифицированную и обоснованную постановку диагноза, выбор лечения и оценку прогноза при многих заболеваниях и патологических состояниях.

Клинико-биохимические исследования выполняются практически всем пациентам. Их применяют главным образом для подтверждения или уточнения диагноза, характеристики формы, тяжести течения и определения прогноза заболевания, выбора этиологической и патогенетической терапии, контроля за результатами лечения, а также для обнаружения патологии при скрининговых исследованиях [1].

Биохимические технологии регулярно обогащаются новыми методами исследований. Повышение их диагностической чувствительности и специфичности способствует расширению объектов биохимического анализа. Помимо традиционного анализа сыворотки крови и мочи все шире в диагностических целях используются конденсат выдыхаемого воздуха, выпотная и слезная жидкость, ликвор и др. Широкое внедрение биохимических анализаторов позволяет проводить комплексный анализ с использованием все меньшего объема биологической пробы и реагентов.

Преподавание клинической биохимии – неотъемлемая часть образовательного процесса у студентов диагностического профиля медицинского ВУЗа. Знание основных методов, а также параметров клинико-биохимических лабораторных исследований позволит будущим врачам квалифицированно и эффективно подходить к вопросам диагностики и контроля лечения патологических состояний.

Цель. Проанализировать учебно-методическое обеспечение преподавания клинической биохимии в Гродненском государственном медицинском университете.

Материалы и методы исследования. Описательные.

Результаты и их обсуждение. Клиническая биохимия – учебная дисциплина, содержащая систематизированные научные знания об изменениях химического состава биологических жидкостей организма человека при различных заболеваниях и методах выявления этих изменений с целью диагностики, прогноза и коррекции лечения.

Цель преподавания и изучения учебной дисциплины «Клиническая биохимия» состоит в приобретении студентами научных знаний о механизмах и характере изменений химического состава биологических жидкостей организма человека при патологических состояниях, формировании у студентов практических навыков выполнения биохимических методов исследования и интерпретации полученных результатов.

Задачи изучения учебной дисциплины состоят в приобретении студентами академических компетенций, основу которых составляет способность к самостоятельному поиску учебно-информационных ресурсов, овладению методами приобретения и осмысления знания: основных методов, применяемых для биохимических исследований в клинико-диагностических лабораториях; патохимических процессов, лежащих в основе изменения биохимических параметров при патологических состояниях; современных биохимических диагностических технологий.

Для обеспечения качества учебного процесса по клинической биохимии на кафедре клинической лабораторной диагностики и иммунологии Гродненского государственного медицинского университета имеется все необходимое. В частности, разработан электронный учебно-методический комплекс (ЭУМК), который помогает студентам медико-диагностического факультета в освоении данной учебной дисциплины. Он структурирован на несколько разделов: программно-нормативный раздел, в котором студент может ознакомиться с учебной программой дисциплины; теоретический раздел,

включающий в себя материалы для теоретического изучения вопросов учебной дисциплины; практический раздел содержит материалы для осуществления практических аспектов дисциплины; раздел контроля знаний включает в себя материалы текущей аттестации студентов (вопросы для зачета, тесты, а также критерии оценки результатов учебной деятельности студентов по дисциплине); вспомогательный раздел, в котором содержится информация о рекомендуемой учебной литературе, а также электронные варианты пособий и другие методические материалы.

Перед началом практического занятия по дисциплине, студенту рекомендуется ознакомиться с содержимым программно-нормативного раздела. Он может найти его тему в практическом разделе ЭУМК, затем получить методические рекомендации, перейти во вспомогательный раздел, где находится список рекомендуемой литературы, а также электронные варианты учебных пособий. После теоретической подготовки, студент может зайти в раздел контроля знаний и ознакомиться с критериями их оценки.

Важным элементом методического обеспечения преподавания любой дисциплины является учебная литература. Сотрудниками кафедры клинической лабораторной диагностики и иммунологии было подготовлено и издано учебное пособие с грифом Министерства образования Республики Беларусь «Клиническая биохимия», автор – заведующий кафедрой, профессор Лелевич Сергей Владимирович. Данное издание успешно использовалось в образовательном процессе у студентов 4 курса медико-диагностического факультета при подготовке к практическим занятиям, а также зачету и экзамену.

В 2026 году получен гриф Министерства образования Республики Беларусь на учебник «Клиническая биохимия», автор – заведующий кафедрой, профессор Лелевич Сергей Владимирович. Это первое в стране такого рода издания для студентов медико-диагностического профиля, которое позволит осуществлять более качественную их подготовку к занятиям и экзамену.

Выводы. Таким образом, учебная дисциплина «Клиническая биохимия» методически полностью обеспечена необходимой литературой, а также ЭУМК, что позволяет производит эффективное обучение студентов диагностического профиля в Гродненском государственном медицинском университете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, С. В. Теория и практика лабораторных биохимических исследований / С. В. Лелевич. – СПб. : Лань, 2025. – 304 с.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕМАТИЧЕСКОЙ ДИСКУССИИ ПРИ ОБУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ НА ФАКУЛЬТЕТЕ ИНОСТРАННЫХ УЧАЩИХСЯ

Виницкая А.Г.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Метод тематической дискуссии – эффективная методика в учебном процессе, предполагающая равнозначное участие как педагога, так и обучающихся [1, 3]. Дискуссия направлена на достижение согласия и удовлетворения ее участников, она представляет собой форму сотрудничества. Дискуссия всегда содержит компоненты компромисса и взаимной уступки, тем не менее, нацелена на поиск истины. Для плодотворного исследования проблемы учащимся необходимо знать и владеть принципами дискуссии, которые помогают учащимся взаимодействовать друг с другом и определяют весь последующий процесс дискуссии. Процесс дискуссии предполагает свободный обмен мнениями, когда каждый студент выступает в поддержку любого положения, касающегося темы дискуссии, либо критикует те ее части, с которыми он не согласен [1].

Обучение иностранных граждан биологической химии на английском языке в медицинском университете требует применения инновационных методов обучения, в связи с возможными проблемами в усвоения сложного материала [2]. Наиболее целесообразно проводить дискуссионное занятие на семинарском занятии, предшествующем контрольному занятием для суммирования и закрепления темы.

Цель работы: проведение тематической дискуссии на тему нарушений липидного обмена в пилотной группе студентов 2-го курса, обучающихся на английском языке.

Материалы и методы исследования. Были использованы литературные данные о внедрении тематических дискуссий в учебный процесс. По теме исследования студентами и преподавателем были просмотрены соответствующие видео из YouTube.

Результаты и их обсуждение. В апреле 2025 года на факультете иностранных учащихся было проведено семинарское занятие «Нарушения липидного обмена», которое завершило цикл занятий по особенностям обмена липидов в организме человека в норме и при некоторых патологиях. На этом занятии студенты учились связывать воедино полученные знания о роли липопротеинов в транспорте холестерола в крови, метаболизме триацилглицеролов и возникновение некоторых патологических состояний (атеросклероз, ожирение, дислипопротеинемии).

В задачи занятия входило:

– организация активного участие студентов группы в дискуссии для закрепления знаний по теме «Липидный обмен».

– Обучение студентов умения излагать мысли, разрешать проблемные ситуации и аргументировать свои соображения;

– Обучение культуре ведения дискуссии.

Студенты группы ранее были разделены на три группы (по 3-4 человека), каждая из которых была ответственна за подготовку дискуссии по определенной патологии. Группа выбирала спикера из числа успевающих студентов, который должен был подготовить презентацию в Power Point. Все участники группы должны были быть подготовлены не только к обсуждению своей темы, но и тем других команд. Преподаватель и спикер каждой группы также выступает как модератор в своей группе.

Темы докладов:

1. Дислипопротеинемии / Dislipidemias.
2. Биохимические аспекты атеросклероза / Biochemical disturbances in atherosclerosis.
3. Нарушения метаболизма при ожирении / Metabolic disturbances in obesity.

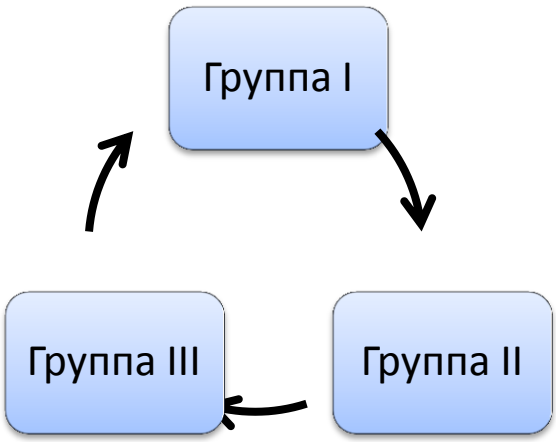
На занятии докладчики один за другим представляли свои доклады, в которых они анализируют особенности метаболических нарушений в тканях при своих патологиях, рассказывают особенности лабораторной диагностики, профилактики, лечения патологий.

После представления каждого доклада, началось обсуждение. Члены каждой группы отвечали на вопросы других студентов по следующей схеме:

Группа 1 задавала вопросы студентам, готовившим доклад по биохимическим аспектам атеросклероза (группа 2).

Группа 2 задавала вопросы студентам, готовившим доклад по нарушениям обмена веществ при ожирении (группа 3).

Группа 3 задавала вопросы студентам, готовившим доклад по дислипопротеинемиям (группа 1) .



Преподаватель выполнял роль главного модератора, пояснял и направлял дискуссию. Ранее модераторам команд были розданы списки вопросов по каждой патологии, в рамках которых проводилась дискуссия. Вопросы

касались особенностей лабораторной диагностики патологий, профилактики, лечения, диетотерапии, и другие.

Преподаватель определял временные рамки данной части занятия, объясняя регламент. Студентам выделялось 10 минут на представление доклада и до 10 минут для обсуждения каждой темы. Преподаватель задавал вопросы для начала дискуссии и активировал студентов к началу обсуждения их позиций по выделенному данной группе вопросу.

В заключении преподаватель подвел итоги, проанализировал проведенную дискуссию, учитывая выступления каждого участника дискуссии.

В заключение студенты высказали свое мнение о такой форме проведения занятия, отвечая на вопросы преподавателя: понравилась ли им такая форма проведения занятия, возникли ли у них сложности в процессе подготовки и участия в дискуссии. Желали ли они, чтобы такая форма занятия применялась чаще, и что они предложили бы изменить для того, чтобы еще эффективнее активизировать их самостоятельную работу по подготовке к занятиям с использованием уже полученных ими при изучении учебной дисциплины знаний.

Выводы. 1. Метод тематической дискуссии позволяет научить студентов грамотно представлять доклад по предложенной теме; четко выражать свои мысли, активно отстаивать высказанную ими точку зрения, используя знания, полученные в процессе изучения темы «Липидный обмен». 2. Участвуя в дискуссии, студенты, закрепляют приобретенные теоретические знания по метаболическим путям, и учатся их связывать с патогенезом конкретных патологий (атеросклероз, ожирение, дислипидемии).

ЛИТЕРАТУРА

1. Коростелёва С. Г. Дискуссия как активный метод обучения в профессиональной подготовке будущего учителя / С. Г. Коростелёва // Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. – 2019. – № 2. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/diskussiya-kak-aktivnyy-metod-obucheniya-v-professionalnoy-podgotovke-buduschego-uchitelya (дата обращения: 02.04.2025).

2. Современные тенденции преподавания биологической химии в медицинском университете : монография / В. В. Лелевич, И. О. Леднёва, С. С. Маглыш [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2022. – С. 155–160.

3. Чечет, В. В. Активные методы обучения в педагогическом образовании : учеб.-метод. пособие / В. В. Чечет, С. Н. Захарова. – Минск : БГУ, 2015. – С. 12-17.

АНАЛИЗ ОТНОШЕНИЯ СТУДЕНТОВ К АКТИВНЫМ ФОРМАМ ОБУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Громыко М.В., Радькова А.Г.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Актуальность. Изучение биологической химии является одним из важнейших компонентов в подготовке будущих врачей. Большинство студентов начальных курсов сталкиваются со сложностью осмысления полученного материала и как следствие, биохимия особенно трудна для студентов, у которых довольно быстро угасает мотивационная и познавательная активность. Это актуализирует проблему поиска эффективных педагогических приемов изучения биохимии [1].

В подготовке высококвалифицированных специалистов большое значение придается не только объему усвоенного материала, но и тому, как он воспринимается и осмысливается. Активные методы обучения побуждают студентов к активной мыслительной и практической деятельности в процессе овладения учебным материалом [2].

Цель. Оценить отношение студентов к применению активных методов обучения биохимии для выявления педагогических условий, повышающих эффективность усвоения дисциплины.

Материалы и методы исследование. Проведено анкетирование среди студентов УО «Гомельский государственный медицинский университет» с помощью программы GoogleForms. Анкетирование проводилось анонимно. Статистическая обработка результатов проводилось в MicrosoftExel. В опросе приняли участие 54 человека 2-3 курса. Студентам были заданы вопросы об их отношении к активным методам обучения биологической химии.

Анализ ответов студентов на вопрос об их отношении к мозговым штурмам (таблица 1) показал, что среди студентов с отличной и хорошей успеваемостью доля тех, кто участвует в мозговых штурмах на занятиях (ответы «Да» + «Иногда»), составляет 72% и 86% соответственно. В группе с низкой успеваемостью этот показатель значительно ниже – лишь 50%, причём 30% делают это лишь при условии уверенности. Почти половина (45%) слабоуспевающих студентов предпочитают не участвовать в мозговых штурмах, тогда как среди «отличников» таких только 14%, а среди «хорошистов» – 7%. Возможно, это связано с тем, что неуверенность и страх публичного высказывания связано с низкими академическими результатами по биохимии. Группа «Иногда» – самая многочисленная (45%) среди опрошенных студентов.

Таблица 1 – Распределение ответов на вопрос «Вам комфортно участвовать в мозговых штурмах на занятиях биохимии?»

Ответы	Успеваемость			
	отличная (n=7)	хорошая (n=27)	низкая (n=20)	Итого (n=54)
Да, я люблю придумывать идеи	2 (29%)	8 (30%)	4 (20%)	14 (26%)
Иногда, если я уверен в своих мыслях	3 (43%)	15 (56%)	6 (30%)	24 (45%)
Нет, я предпочитаю слушать и не участвовать	1 (14%)	2 (7%)	9 (45%)	12 (22%)
У нас нет мозговых штурмов на занятии	1 (14%)	2 (7%)	1 (5%)	4 (7%)

Анализ ответов на вопрос об отношении к работе в группе как к формату освоения материала (таблица 2) показал, что большинство студентов (56%) независимо от успеваемости предпочитают работать в группах, что позволяет понять материал через обсуждение. Однако в группе с высокой успеваемостью наблюдается самый высокий относительный показатель предпочтения самостоятельной работы (14%), возможно это связано с тем, что при работе в группе отличники берут на себя большую часть работы.

Таблица 2 – Предпочтение работать в группе

Ответы	Успеваемость			
	отличная (n=7)	хорошая (n=27)	низкая (n=20)	Итого (n=54)
Да, это помогает лучше мне понять материал через обсуждение	4 (57%)	15 (56%)	11 (55%)	30 (56%)
Иногда, если тема интересная	2 (29%)	10 (37%)	7 (35%)	19 (35%)
Нет, я предпочитаю работать самостоятельно	1 (14%)	2 (7%)	2 (10%)	5 (9%)

Анализ ответов на вопрос об активных и пассивных формах обучения (таблица 3) показал, что студенты с отличной успеваемостью предпочитают работу в смешанном формате (57%), хотя и активный формат также уместен (43%). Пассивный формат изучения биохимии не был ими выбран.

Студенты с хорошей успеваемостью выбрали все варианты ответов с преимуществом активных (41%) и смешанных форм (33%), пассивные методы изучения предмета выбрали 26%.

Студенты с низкой успеваемостью также предпочли активный (50%) и смешанный форматы (30%). 20% студентов с низкой успеваемостью выбрали пассивный формат обучения.

Таблица 3 – Распределение ответов на вопрос «В какой форме обучения вам учить биохимию лучше всего?»

Ответы	Успеваемость			
	отличная (n=7)	хорошая (n=27)	низкая (n=20)	Итого (n=54)
В активных формах: проекты, дискуссии, презентации;	3 (43%)	11 (41%)	10 (50%)	24 (45%)
В пассивных: лекции, чтение учебников	0	7 (26%)	4 (20%)	11 (20%)
В смешанных формах, если есть баланс	4 (57%)	9 (33%)	6 (30%)	19 (35%)

Анализ результатов о формах подачи учебной информации (таблица 4) показал те же результаты для студентов с отличной успеваемостью, интерактивные методы выбрало большинство студентов (86%), пассивные методы в виде раздаточного материала не выбрал никто.

В группе с хорошей и низкой успеваемостью ответы студентов распределилась более равномерно, демонстрируя разнообразие предпочтений, с преимуществом интерактивных методов (47% у «хорошистов» и 50% у студентов с низкой успеваемостью).

Таблица 4 – Распределение ответов на вопрос «Вы отдаете предпочтение преподавателю, который на занятии использует следующее?»

Ответы	Успеваемость			
	отличная (n=7)	хорошая (n=27)	низкая (n=20)	Итого (n=54)
демонстрационные модели или практические задания	1 (14%)	5 (19%)	6 (30%)	12 (22%)
интерактивные методы, т.е. вопрос – ответ, беседа, групповая дискуссия	6 (86%)	13 (47%)	10 (50%)	29 (54%)
раздаточный материал, зачитывание отдельных фрагментов информации.	0	4 (15%)	1 (5%)	5 (9%)
графики, таблицы, схемы или диаграммы.	0	5 (19%)	3 (15%)	8 (15%)

Выводы. Проведенный анализ ответов студентов показал, что базовым форматом занятия следует сделать интерактивную беседу или управляемую дискуссию, отвечающую запросам всех категорий студентов. Для студентов с хорошей и низкой успеваемостью необходимо предусмотреть включение наглядных компонентов (моделирование структур, разбор метаболических схем, демонстрационные эксперименты) и структурированных раздаточных материалов, которые служат опорой при обсуждении как в группах, так и индивидуально.

ЛИТЕРАТУРА

1 Опыт преподавания биохимии в УО «ГомГМУ» / А. И. Грицук, М. В. Громыко, И. А. Никитина, О. С. Логвинович // Актуальные проблемы биохимии : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию создания кафедры биологической химии ГрГМУ, Гродно, 31 мая 2019

г. / редкол.: В. В. Лелевич (отв. ред.), В. М. Шейбак, А. Г. Винницкая, Н. Э. Петушок. – Гродно, 2019. – С. 95-98.

2. Шамис, В. А. Активные методы обучения в вузе / В. А. Шамис // Сибирский торгово-экономический журнал. – 2011. – № 14. – С. 136-144.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИИ-ТЕХНОЛОГИЙ В ОСВОЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ» СТУДЕНТАМИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Зубкова Ж.В., Новикова И.А., Макеева К.С., Кондратенко Е.М.

Гомельский государственный медицинский университет,
Гомель, Беларусь

Актуальность. В настоящее время нельзя игнорировать факт повсеместного внедрения генеративного искусственного интеллекта (ИИ) в медицинские вузы. Этот процесс несет в себе как потенциал для улучшения обучения, так и определенные трудности, особенно при изучении таких дисциплин, как клиническая биохимия [1]. Из-за высокого уровня сложности предмета студенты все чаще прибегают к помощи ИИ для интерпретации анализов и упрощения теории. Однако такая практика создает риски, связанные с отсутствием должной критики к ответам нейросетей и формированием у студентов завышенной самооценки своих знаний [2-4]. Учитывая дефицит эмпирических данных по данной проблеме, исследование реальных сценариев использования ИИ является весьма актуальным. Результаты работы позволят разработать такие подходы к обучению, которые позволят совместить инновации с необходимостью строгого соблюдения достоверности в медицине.

Цель. Анализ практики применения студентами медицинского вуза инструментов искусственного интеллекта как вспомогательного средства обучения на примере курса клинической биохимии.

Материалы и методы исследования. Проведено поперечное исследование. В качестве основного метода сбора информации было выбранено анонимное анкетирование. Исследование проводилось на базе учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». В анкетировании приняли участие 58 студентов 4 курса медико-диагностического факультета, которые осваивали дисциплину «Клиническая биохимия». Критериями включения в исследование были: наличие информированного согласия на участие в опросе. Критериями исключения являлись некорректно заполненные анкеты и отказ от участия в исследовании. Сбор данных осуществлялся дистанционно в период с 2 марта 2026 года по 12 марта 2026 года с помощью онлайн-платформы опросов Google Forms. Участникам было гарантировано соблюдение анонимности и конфиденциальности полученных данных. Статистическая обработка данных

проводилась с помощью программы STATISTICA6.0. Критический уровень значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов анкетирования показал, что использование ИИ-инструментов при изучении дисциплины «Клиническая биохимия» стало нормой для 100% опрошенных студентов. Подавляющее большинство (89,7% (95% ДИ: 79,2; 95,4)) прибегают к помощи нейросетей регулярно при подготовке к каждому занятию, остальные 10,3% (95% ДИ: 2,5; 18,2) используют их периодически.

Оценка влияния ИИ-технологий на глубину освоения материала носила преимущественно позитивный характер. Суммарно 91,4% (95% ДИ: 81,0; 96,5) студентов (53 человека) отметили положительное влияние. При этом проведенный корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между интенсивностью использования технологии и ее субъективной пользой (r_s=0,692; p<0,001). Статистическая обработка данных продемонстрировала, что студенты, часто использующие ИИ, также достоверно чаще оценивают его влияние на понимание биохимии как положительное, по сравнению с редкими пользователями (точный критерий Фишера, p=0,000015; χ2 с поправкой Йейтса =20,87).

Также, 91,4% (95% ДИ: 81,0; 96,5) респондентов (53 человека) уверены, что ИИ существенно ускоряет процесс усвоения нового материала. Только 5,2% (95% ДИ: 1,6; 14,4) (3 человека) считают, что время на подготовку к занятиям не сокращается из-за необходимости формулировать сложные запросы и проверять результаты.

В ходе анализа навыков верификации информации и самооценки знаний был зафиксирован феномен «ложного чувства компетентности», характеризующийся ощущением владения материалом при возникновении трудностей в его воспроизведении без помощи ИИ. Часто это явление испытывают 31,0% (95% ДИ: 20,3; 44,0) студентов (18 человек), иногда – 39,7% (95% ДИ: 27,8; 52,7) (23 человека) и 17 студентов 29,3% (95% ДИ: 18,9; 42,3) отметили, что не сталкивались с описанным феноменом. Критически важным является тот факт, что большинство студентов не проверяют информацию, выданную нейросетями. 56,9% (95% ДИ: 44,0; 68,9) (33 человека) никогда не проверяют ответы ИИ, а 25,9% (95% ДИ: 16,0; 38,6) (15 человек) делают это редко. Только 5,2% (95% ДИ: 1,6; 14,4) (3 человека) всегда сверяют данные с надежными источниками. Статистический анализ выявил сильную отрицательную корреляцию между ложным чувством компетентности и частотой проверки информации (r_s=-0,721; p<0,001). Более того, студенты, испытывающие ложное чувство компетентности, ни в одном случае не проверяли данные, в то время как среди группы с высокой самооценкой реальных знаний проверку осуществляли 58,8% (согласно критерию Фишера p<0,001).

Несмотря на высокую оценку полезности, студенты сталкиваются с проблемой достоверности данных. 50% (95% ДИ: 37,4; 62,6) (29 человек) утверждают, что не замечали ошибок ИИ, однако 43,1% (95% ДИ: 31,0; 56,0) (25 человек) сталкиваются с ними иногда, а 6,9% (95% ДИ: 2,7; 16,4)

(4 человека) – часто. При этом установлена умеренная отрицательная связь между частотой столкновения с ошибками и общей оценкой влияния ИИ на понимание предмета (r_s=-0,418; p =0,002).

В качестве основных препятствий для более активного использования ИИ-инструментов студенты назвали низкое качество ответов на узкоспециализированные вопросы – 77,6% (95% ДИ: 3,5; 19,0) (45 человек), технические ограничения – 8,6% (95% ДИ: 2,7; 16,4), а также сложность формулирования запросов (промптов) – 67,2% (95% ДИ: 54,2; 78,1) (39 человек). Вместе с тем, административные барьеры, включая страх наказания за плагиат (12,1%) (95% ДИ: 5,7; 23,6) и запрет преподавателей (3,4%) (95% ДИ: 0,9; 11,4), не являются существенными препятствиями.

Парадоксальным выглядит отношение к обучению работе с ИИ. Несмотря на то, что 67,2% студентов отмечают сложность формулирования правильных запросов (промптов), 81% (95% ДИ: 68,9; 89,2) (47 человек) считают, что вводить отдельные курсы по работе с ИИ не нужно.

Выводы. Результаты исследования демонстрируют двойственную ситуацию. С одной стороны, ИИ-технологии является мощным инструментом образовательного процесса, позволяя студентам быстрее разбираться в сложных разделах клинической биохимии и решать ситуационные задачи. С другой стороны, выявлен критически низкий уровень оценки получаемой от ИИ информации и выраженное «ложное чувство компетентности» у значительной части обучающихся. Отсутствие навыков критического осмысления ответов нейросети в сочетании с нежеланием проходить специальное обучение по работе с ИИ создает риски формирования поверхностных знаний, что требует пересмотра методических подходов преподавания дисциплины с акцентом на достоверные факты и клиническое мышление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эминов, Р. Эффективность использования искусственного интеллекта в преподавании фундаментальных медицинских наук / Р. Эминов // in Library. – 2025. – Т. 1, № 4. – С. 45–46.

2. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice / S. A. Alowais, S. S. Alnuaimi, N. O. Alshehri [et al.] // BMC Medical Education. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 689.

3. Sallam, M. ChatGPT Utility in Healthcare Education, Research, and Practice: Systematic Review on the Promising Perspectives and Valid Concerns / M. Sallam // Healthcare. – 2023. – Vol. 11, № 6. – P. 887.

4. Gumaa, M. The Impact of Artificial Intelligence on Medical Education / M. Gumaa, A. M. Reamy // Medical Science Educator. – 2023. – Vol. 33. – P. 1193–1194.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕПТ-КАРТ ПРИ ИЗУЧЕНИИ МОДУЛЯ «ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ»

Карнаухова И.В., Лебедева Е.Н., Мачнева И.В., Глушихина Е.И.

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

Введение. Биологическая химия является базой других медико-биологических дисциплин и медицинских специальностей. Студент, изучающий биохимию, должен увидеть тесную ее связь с пониманием причин заболеваний, их патологии и медицинской практикой. В то же время он сталкивается с абстрактными понятиями и сложными концептами, которые и являются предметом биологической химии. Различные методы визуализации позволяют структурировать информацию. Однако для формирования декларативных и процедурных знаний при изучении биохимии недостаточно простой (статичной) визуализации, требуется «когнитивный инструмент», развивающий критическое, концептуальное мышление и память.

Наиболее популярными «когнитивными инструментами» в современном образовании являются интеллект-карты Т. Бьюзена (Mind map) и концепт-карты Д. Новака (Concept map) [1, 2]. Технологии «mind mapping» и «concept mapping» схожи, но не одинаковы. Именно концепт-карты могут выступать в качестве эффективного инструмента мышления при изучении биохимии.

Цель. Оценить возможность применения метода майндмэппинг при изучении модуля «Гормональная регуляция обмена веществ».

Материалы и методы. Анализ литературных источников по проблеме когнитивного обучения с применением технологии «concept mapping». Применение технологии «concept mapping» при подготовке методических материалов модуля «Гормональная регуляция обмена веществ» и изучении отдельных тем модуля.

Результаты. Концепт-карты и интеллект-карты с точки зрения психологии обучения являются примером «семантических карт». Они рассматриваются как представление набора понятий, присутствующих в сознании, которые упорядочиваются посредством знаков (символов) на графическом носителе. Каждое из этих представлений, прежде чем оно будет перенесено во внешний носитель, является объектом внутреннего понимания. Карты принимают форму графов, которые формируют блок-схемы [5]. Графы организуют и уточняют информацию, устанавливают взаимосвязи. Визуализируя ментальную информацию, концепт-карты и интеллект-карты выступают в качестве инструментов мышления, которые, по мнению B. Tversky «снижают нагрузку на память, перенося информацию во внешнюю среду, и позволяют выполнять операции во внешней среде, а не над внутренними объектами» [7].

Хотя оба типа карт используются для визуальной организации информации и представляют собой графическое выражение процессов

восприятия, обработки и запоминания определенной информации, они различаются по структуре, организации, назначению и результативности [3, 4].

Интеллект-карты (mind map) структурируют информацию вокруг одной главной идеи. В обучении они могут быть использованы только для характеристики конкретных объектов и систематизации представлений, не имеющих внутренних зависимостей и концептуальных связей. Интеллект-карта не работает с абстрактными понятиями и сложными концептами, которые и являются предметом изучения биологической химии и, таким образом, этот инструмент не может быть применим.

Предложенные американским педагогом Джозефом Новаком в 1970-х годах концептуальные карты становятся полезным организационным инструментом при изучении биохимии. Используя концепт-карты для объяснения новой информации учащимся, где важна преемственность знаний, Д. Новак подчеркивает: «Самый главный фактор, влияющий на обучение, – это то, что учащийся уже знает».

В concept maps связи между концепциями и идеями отображаются в виде блоков, которые располагаются в порядке иерархии и соединяются между собой при помощи линий и стрелок (связей). Самые общие и всеобъемлющие концепты располагаются в верхней части карты, а более конкретные и специфичные – внизу согласно иерархии. Линии, связывающие концепты, сопровождаются пометками со связующими словами и фразами, которые поясняют, как концепции сопряжены между собой.

Картирование концепций – это инструмент мышления, который усиливает взаимозависимость декларативных и процедурных знаний и создает структурное знание, то есть знание о том, как взаимосвязаны понятия в рамках предметной области [6]. Составление концептуальных карт является средством представления когнитивных структур, идей и их сложных взаимосвязей в памяти. Концептуальная биохимическая карта, составленная специалистами, выступает как руководство или дорожная карта, которая дает учащемуся понимание контекста того, как различные темы сочетаются друг с другом.

Мы использовали технологию concept mapping в двух формах: в форме «дорожной карты», когда студенты работали с готовой концепт-картой, составленной преподавателями, и в форме «слепой карты», когда студенты получали неполную концепт-карту со «слепыми» блоками и основными взаимосвязями между ними и работали, используя конкретную теоретическую опору. В первом случае студентам нужно было составить развернутое описание процесса на основе концепта. Во втором – концептуализировать представление (знание), используя логические взаимосвязи, присутствующие в «слепой» карте.

На биохимических картах понятия включают абстракции, процессы и соединения. Эти широко определенные концепции имеют приоритет, а центральная идея расположена вверху. Концепции, вытекающие из этой центральной идеи, затем помещаются в рамки. Метка в строке определяет связь между двумя понятиями, поэтому она читается как правильное утверждение

(т.е. связь создает смысл). Строки со стрелками указывают, в каком направлении следует читать соединение между концептами.

«Дорожные» концепт-карты использовались нами при изучении инсулина: влияние инсулина на регуляторные ферменты обмена углеводов и липидов; развитие метаболических эффектов инсулина в тканях-мишенях (жировая ткань, скелетная мускулатура, печень). «Слепые» концепт-карты применялись при изучении глюкагона и адреналина: влияние гормонов на регуляторные ферменты обмена углеводов и липидов; развитие метаболических эффектов гормонов в тканях-мишенях.

Концептуальные карты при изучении дисциплины Биохимия могут быть использованы как на занятии, так и во внеаудиторной работе – систематизация знаний в рамках модуля с использованием готовых концепт-карт, составленных преподавателями. Биохимический концепт-мэппинг был положительно оценен нашими студентами.

Заключение. Концептуализация представлений при изучении биохимии – ключевая задача и, одновременно, главная проблема студента. Технология «concept mapping» позволяет научить студента мыслить концептами и устанавливать связи между ними.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шленская, Н. М. Особенности интеллект-карт, созданных студентами в процессе художественного перевода / Н. М. Шленская, Н. С. Плетнева, Н. И. Мерзликина // Мир науки. Педагогика и психология. – 2024. – Т. 12. – № 4. – URL: https://mir-nauki.com/PDF/62PDMN424.pdf. (дата обращения: 20.04.2026).
2. Dabbagh, N. Concept Mapping as a Mindtool for Critical Thinking // N. Dabbagh // Journal of Computing in Teacher Education. – 2001. – Vol. 17, № 2. – P. 16–23.
3. Davies, M. Concept mapping, mind mapping and argument mapping: What are the differences and do they matter? / M. Davies // Higher Education – 2011. – Vol. 62, № 3. – P. 279–301.
4. Eppler, M. J. A comparison between concept maps, mind maps, conceptual diagrams, and visual metaphors as complementary tools for knowledge construction and sharing / M. J. Eppler // Information Visualization – 2006. – Vol. 5, № 3. – P. 202–210.
5. Guelton, B. Mental maps: Between memorial transcription and symbolic projection / B. Guelton // Front Psychol. – 2023. – № 14. – P. 1–14.
6. Jonassen, D. H. Concept mapping and other formalisms as Mindtools for representing knowledge / D. H. Jonassen, R. M. Marra // Research in Learning Technology. – 1994. – Vol. 2, № 1. – P. 50-56.
7. Tversky, B. Some ways that maps and diagrams communicate / B. Tversky // Spatial cognition II: Integrating abstract theories, empirical studies, formal methods, and practical applications. – Berlin : Springer, 2000. – P. 72-79.

АКАДЕМИЧЕСКАЯ НЕЧЕСТНОСТЬ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ВОЗМОЖНЫЕ МЕРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ

Масловская А. А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Полноценное и качественное образование, высокий уровень образовательного процесса предусматривают регулярный контроль знаний студентов на текущих занятиях для получения преподавателем информации, насколько эффективно студенты осваивают материал учебной программы, каковы глубина и объем полученных ими знаний.

Контроль уровня знаний студентов, проводимый на каждом занятии, отражает требовательность кафедры к изучению фундаментальной дисциплины, каковой является биологическая химия, а также побуждает студентов регулярно готовиться к занятиям. На текущих занятиях контроль знаний студентов осуществляется (в зависимости от типа и специфики занятия) в устной либо письменной форме, либо путем их сочетания. Значительной объем изучаемого по биологической химии материала представлен в виде формул, метаболических путей превращения молекул, схем, графиков, то есть информации, усвоение которой возможно проконтролировать только в письменном виде.

Основная часть студентов добросовестно изучает материал программы, регулярно готовится к каждому занятию. Однако, некоторое количество студентов для написания ответов на вопросы билета предпочитает изыскивать дополнительные способы, которыми пытается обмануть преподавателя – использование того или иного вида «шпаргалок», что принято рассматривать как академическое мошенничество [1]. Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что для преподавателя любой дисциплины, особенно начинающего (недостаточно опытного), важно знать, как, когда, по каким признакам можно заподозрить использование студентом шпаргалки, чтобы не давать себя обманывать и не оценивать высокими отметками красиво написанный ответ, но фактически при полном отсутствии у студента знаний.

Цель. Проанализировать способы использования студентами шпаргалок в современных условиях на кафедре биологической химии для распространения в преподавательской среде полученных данных и рекомендаций по противодействию академической нечестности со стороны студентов.

Материалы и методы. Нами был обобщен собственный многолетний опыт выявления у недобросовестных студентов различных видов шпаргалок и способов их применения, а также проведена оценка эффективности мер противодействия попыткам студентов использовать дополнительные средства получения информации во время текущего контроля на занятиях.

Результаты и обсуждение. Несмотря на проводимые в начале каждого семестра установочные беседы о недопустимости, аморальности, неэтичности использования в медицинском университете шпаргалок некоторые студенты

(независимо от языка обучения, факультета и страны, из которой они прибыли на учебу) идут на определенные ухищрения, чтобы обмануть преподавателя при написании письменной контрольной работы. В течение нескольких десятков лет мы наблюдали, что количество студентов в учебной группе, «пойманных со шпаргалкой» в течение семестра, колебалось от 9 до 50% (в абсолютных цифрах это составляло от 1 до 6 человек на группу). Встречались также студенческие группы, в которых никто не пользовался шпаргалками. Данные анонимных опросов, проводимых среди студентов в разных университетах мира, об использовании шпаргалок демонстрируют еще более высокие показатели [2, 3].

В настоящее время студенты чаще всего применяют в виде шпаргалок рукописные материалы и электронные технические устройства. Из письменных шпаргалок студенты, в основном, используют: мелко исписанные небольшие листки бумаги, приклеенные скотчем внутри рукава халата (при поднесении руки к лицу шпаргалка становится удобной для списывания); заготовленные заранее ответы, написанные на бумаге бледным карандашом, не заметные преподавателю на расстоянии, но хорошо видимые студенту (поэтому их незаметно для преподавателя можно обвести ручкой); надписи карандашом на столе, прикрытые листом бумаги, приготовленным для контрольной работы; надписи под верхней полкой лабораторных штативов; специальные ручки с выдвижными отсеками; подготовленные ответы («бомбы»), главная задача в использовании которых – достать лист из-под стола (халата, сидения стула) незаметно для преподавателя, внимание которого в нужный момент отвлекает напарник «уточняющим» вопросом по своему билету.

Для противодействия указанным попыткам студентов обмануть преподавателя эффективными мерами оказались следующие. Перед контрольной работой предупредить студентов о том, что преподаватель во время письменной работы не будет отвечать ни на какие «уточняющие» вопросы студента (это не дает возможность студенту достать заготовленный ответ в момент отвлекания внимания преподавателя другим студентом). Обращать особое внимание на студентов с подозрительным поведением (опускают руки под стол или могут заглядывать в рукав халата). Не разрешать студентам иметь на столе иные предметы, кроме ручки и одного листа бумаги. Перед раздачей билетов преподавателю ставить свою подпись (или какую-либо маркировку) на листе, приготовленном студентом для ответа; при этом преподавателю следует проверять наличие на листе карандашных записей, в том числе и на обратной стороне, а также надписи на столе, которые были закрыты листом бумаги.

Из современных электронных устройств студенты используют:

- беспроводной микронаушник (телесного цвета – не виден преподавателю) со встроенным передатчиком и компактный микрофон, через который студент передает вопрос напарнику; тот ищет нужные ответы и диктует материал через микронаушник; телефон при этом может находиться на расстоянии от студента;

- «умные часы» – в их память загружается необходимая информация, которую можно перелистывать самому или установить движение текста

с заданной скоростью; в случае «опасности» студент может заблокировать часы, и тогда на экране вместо текста появится время, как и положено показывать часам (так студен демонстрирует свою «невиновность»); чтобы на экране часов появился текст, преподавателю надо нажать на кнопку и подождать 10 секунд;

- приспособления для передачи на расстояние вопросов билета: напарник-«суфлер» перечисляет через микронаушник вопросы к занятию, а студент в нужный момент покашливанием или постукиванием обозначает подходящий вопрос (так же обозначается просьба повторить фразу, если студент не успел ее записать); для синхронизации микронаушника с мобильным телефоном может применяться ручка (очки, кулон, значок) со встроенным микрофоном, с вмонтированной в них видео/фотокамерой для фотографирования билета.

Способы противодействия использованию электронных устройств:

- студент, сосредоточившись на записывании диктуемого ему материала не может систематизировать информацию, выделять главное, опускать незначительные детали, и, даже плохо владея языком обучения, пишет грамотным «книжным» стилем, с использованием литературных речевых оборотов (если такого студента опросить устно после написания ответа, он не может пересказать преподавателю только что написанный им текст);

- если предложить студентам сложить телефоны и «умные часы» на отдельный стол, надо предвидеть вариант, что у студента может остаться второй телефон или на предплечье прикреплен второй экземпляр «умных часов», который студент сможет использовать, если сидит за столом спиной к преподавателю;

- в случае подозрения на использование студентом электронных устройств осуществлять устный опрос студента – не давая студенту смотреть в текст написанного им ответа, предложить рассказать вопрос, сравнивая ответ с написанным текстом; либо, не произнося вслух формулировку вопроса и показывая в текст билета (либо написать вопрос на бумаге, предупредив студента не произносить вопрос вслух), спрашивать: «Что вы можете сказать по этому вопросу?». В таких случаях становится очевидным недобросовестное поведение студента при написании ответа в контрольной работе.

Выводы. При наличии у преподавателя определенных навыков по выявлению способов академической нечестности студентов эффективными оказываются меры противодействия использованию шпаргалок и списыванию путем создания преподавателем определенных условий, препятствующих попыткам обмана или затрудняющих применение любого вида вспомогательных средств получения информации студентом во время контроля уровня знаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безсмертная, Е. Р. Академическое мошенничество в университете: можно ли ему противостоять? / Е. Р. Безсмертная // Дискуссия (Педагогические науки). – 2016. – № 11. – С. 94-102.

2. Латова, Н. В. Обман в учебном процессе / Н. В. Латова, Ю. В. Латов // Общественные науки и современность. – 2007. – № 1. – С. 31-46.

3. Шмелева, Е. Д. Академическое мошенничество в современных университетах: обзор теоретических подходов и результатов эмпирических исследований / Е. Д. Шмелева // Экономическая социология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 55-73.

АКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ: НОВЫЙ УРОВЕНЬ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Петушок Н.Э.

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Современный образовательный процесс требует трансформации когнитивных, педагогических и организационных подходов к обучению, связанных с переходом на студентоцентрированность. При этом основная роль отводится освоенным обучающимися знаниям, сформированным у него навыкам и развитым способностям, а средства и методы обучения отступают на второй план. Одним из аспектов изменения педагогических подходов является более широкое применение активных методов обучения [2].

Активные методы обучения представляют собой вариант взаимодействия преподавателя и студента, который позволяет перейти от поверхностного подхода с простым запоминанием фактов и формальным выполнением определенных действий к глубинному, основанному на осознании принципов функционирования каких-либо моделей или систем. По сути, студент учится не «что» думать, а «как» [5]. И именно это способствует гораздо лучшей подготовке студентов к практической деятельности в условиях стремительно меняющейся действительности, выработке у них умения принимать решения «в условиях неопределенности». Методы активного обучения главным образом направлены на создание условий, мотивирующих обучающихся к самостоятельному, инициативному и творческому освоению учебного материала, активизации их познавательной деятельности. Их применение позволяет поддерживать устойчивую и длительную активность студентов, вовлеченность их в учебный процесс.

Данные, полученные нейробиологами, объясняют рост когнитивной активности при активном обучении образованием большего количества межнейрональных связей. С нейрофизиологической точки зрения – это обучение с подкреплением. Возникающая в этом случае активность, любопытство и взаимодействие со сверстниками в совокупности повышают мотивацию, улучшают удержание и развивают навыки мышления более высокого порядка [6].

Активные методы обучения делятся на имитационные и неимитационные [1, 4]. К неимитационным относят проблемные лекции,

эвристические беседы, учебные дискуссиии, анализ ситуаций, конференции, олимпиады, вне аудитории это может быть самостоятельная работа студента с книгой или учебным текстом. Имитационные методы представлены игровыми и неигровыми (решение ситуационных задач, выполнение упражнений и практических заданий).

Можно смело утверждать, что при изучении биологической химии в медицинском университете активные методы обучения применяются постоянно. В данном случае речь идет о лабораторных работах. Этот вид учебной деятельности представляет собой метод деятельности по инструкции, когда обучающийся, зная теоретические основы (принцип метода), должен корректно выполнить ряд последовательных действий по имеющемуся описанию (ход работы), получить результат и сделать вывод. Понимание и осознанность выполнения действий преподаватель оценивает как при допуске студента к лабораторной работе, так и при её сдаче (защите). Этот элемент контроля также служит дополнительным стимулом мыслительной активности обучающегося. Лабораторная работа выполняется небольшими группами (2-3 человека), что не дает возможности менее активным избежать участия в работе.

Помимо лабораторных работ студентам периодически предлагается выполнить самостоятельную аудиторную работу, заключающуюся в выполнении практических заданий (расчетных или графических) на закрепление и применение знаний.

В теоретической части лабораторных занятий также имеются возможности применения активных методов обучения. На этапе разъяснения материала вместо простого воспроизведения учебной информации преподавателем можно использовать прием коллективного обсуждения проблемы или учебной дискуссии. В этом случае преподаватель, организовывая и направляя процесс, побуждает присутствующих использовать уже имеющихся у них знания для объяснения тех или иных связей и явлений, выстраивания логических последовательностей событий. Таким образом обеспечивается переход от формальных знаний к пониманию.

При изучении некоторых тем можно использовать дидактические игры. Так, на кафедре биологической химии Гродненского государственного медицинского университета внедрена дидактическая игра «Цикл трикарбоновых кислот» [3]. Дидактическая игра представляет собой метод активного обучения, который основывается на имитационном моделировании изучаемых процессов и явлений, и позволяет реализовать деятельностный подход в обучении. Это другой тип представления метаболических процессов, отличающийся от привычного написания формул. Здесь дополнительно работает эффект новизны, который привлекает внимание обучающихся. А действия с карточками делают демонстрацию протекания биохимических реакций более наглядной. Данная дидактическая игра дает возможность абстрактно исследовать изучаемый метаболический цикл. Это позволяет обеспечить формирование навыков, необходимых для эффективного самообразования, основанного на умении анализировать и обобщать.

Обучающимся предоставляется возможность непосредственно и самостоятельно взаимодействовать с учебной информацией. Преподаватель здесь выступает в роли помощника, участвует во взаимодействии студентов с учебным материалом, руководит их самостоятельной работой, а не преподносит уже готовую, переработанную им информацию. Опыт внедрения этой дидактической игры в нашу практику показал, что она вызывает интерес у обучающихся, формирует у них неформально-позитивные эмоции. Об этом же свидетельствует и мнение студентов, высказанное ими в ходе обсуждения игры.

Еще одним вариантом активного метода является подготовка и рефератов или презентаций на предложенные темы. В данном случае активизация когнитивной деятельности достигается за счет самостоятельной проработки обучающимся учебного материала, его структурирования и наглядного представления. Дополнительно прорабатывается навык выступления перед аудиторией, взаимодействия с ней. В качестве недостатка этого метода хочется отметить возрастающую тенденцию использования студентами уже готовых докладов, рефератов, презентаций из открытых источников, а также пассивность слушателей. В данном случае роль преподавателя должна заключатся в подборе нетривиальных тем для докладов и презентаций, четком предварительном обозначении требований к результатам выполнения такого задания, организации активности слушателей, вовлечения их в обсуждение представленного докладчиком материала.

Нельзя не упомянуть и учебно-исследовательскую работу студентов. Безусловно, она является активным методом обучения, но он, к сожалению, достаточно индивидуализирован и не охватывает всех обучающихся.

Возможности использование активных методов во время чтения лекций по биологической химии ограничены. Полноценную проблемную лекцию объективно сложно провести с аудиторией, превышающей 50 человек. При постановке вопросов диалог лектора может состояться только с несколькими слушателями, остальные же останутся пассивными. Но элементы проблемной лекции, на мой взгляд, можно периодически использовать для привлечения внимания аудитории.

В целом же, активные методы обучения, при всех их плюсах (развитие критического мышления, умения решать проблемы на основе анализа обстоятельств и поиска соответствующей информации и других) имеет и ряд недостатков. К ним можно отнести дискомфорт для малообщительных (при групповых методах), «сопротивление» обучающихся с низкой познавательной активностью и медленным темпом усвоения знаний, избегание ими участия в работе. Кроме того, активные методы требуют и существенной перестройки работы самого преподавателя, отказа от стереотипных приемов, постоянного самосовершенствования, но это все это компенсируется улучшением результатов учебной деятельности.

В заключение стоит отметить, что в применении активных методов обучения в высшей школе исключительно важно соблюсти баланс и не уйти в «развлекательный» компонент этих методик в ущерб качеству обучения,

сохранить традиции и учесть тенденции подготовки специалистов медицинского профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьева, А. А. Многомерное пространство студенто-центрированного обучения / А. А. Муравьева, О. Н. Олейникова, Н. М. Аксенова // Университетское управление: практика и анализ. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 92-99.

2. Окань, Г. И. Активные методы обучения в вузе: содержание и особенности внедрения / Г. И. Окань // Инновационное обеспечение образовательных стандартов. – 2012. – № 1. – С. 265-270.

3. Dubinsky, J. M. The neuroscience of active learning and direct instruction / J. M. Dubinsky, A. A. Hamid // Neurosci Biobehav Rev. – 2024. – Vol. 163. – P. 105737. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105737.

4. Никитенко, О. В. Активные методы обучения как составная часть инновационных технологий / О. В. Никитенко // Теория и практика общественного развития. – 2015. – № 21. – С. 324-326.

5. Курьянов, М. А. Активные методы обучения метод пособие / М. А. Курьянов, В. С. Половцев. – Тамбов : Издательство ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2011. – 80 с.

6. Наумов, А. В. Применение дидактической игры "Цикл трикарбоновых кислот" на занятиях по биологической химии / А. В. Наумов, Н. Э. Петушок // Химия: из прошлого в будущее : материалы междунар. конф., Оренбург, 28 февраля 2023 г. – Оренбург, 2023. – С. 269-272.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ В КУРСЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Ровбель Н.М., Прищепова И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Практико-ориентированный подход в подготовке будущих врачей Республики Беларусь – это система обучения, при которой смещаются акценты с академического усвоения теории на формирование профессиональных компетенций через проработку ситуационных задач клинического направления. Данный подход становиться ключевым звеном в формировании компетентного врача, способного эффективно работать в реальных клинических условиях.

Практико-ориентированный подход способен трансформировать биологическую химию из абстрактной "науки о формулах" в живой инструмент для понимания и изменения процессов метаболизма – от молекулы до целого организма. Это важный этап в подготовке не просто знающих, а мыслящих и компетентных специалистов. Поэтому перед педагогом стоит задача организовать образовательный процесс так, чтобы он стал познавательным

и увлекательным, превращая пассивное усвоение знаний в активный поиск, в котором учебная деятельность обучающихся становится успешной, а знания актуализированными востребованными [1].

Внедрение практико-ориентированного подхода требует от преподавателей биологической химии разработки заданий, которые не просто проверяют знание теории, но и стимулируют студентов к поиску информации, анализу данных и решению проблем. При разработке заданий необходимо учитывать связь теоретического материала с практическими заданиями, с которыми будущие врачи столкнутся в своей профессиональной деятельности [3]. Цель использования данного приёма – углубленный анализ метаболических процессов в контексте реальных условий. Таким образом, данный подход целенаправленно развивает клиническое мышление обучающихся.

Для создания конкретной ситуационной задачи нами была выбрана тема учебного занятия «Биохимия печени», что позволяет реализовать интегративный подход к изучению биохимических процессов и клинических проявлений в организме человека. Заболевания печени требуют особого внимания в медицинском образовании из-за ряда причин: высокой распространенности (вирусные гепатиты, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз) и ложности диагностики на ранних стадиях. Уровень заболеваемости болезнями печени в странах Европы и в Беларуси остается высоким, с тенденцией к росту хронических форм, таких как цирроз печени, особенно среди лиц трудоспособного возраста.

Пример ситуационной задачи

Пациент: Женщина, 34 лет.

Анамнез заболевания: на протяжении трех недель пациент отмечает слабость и быструю утомляемость, снижение аппетита, тошноту и тяжесть в правом подреберье. Следует обратить внимание на симптомы, появившиеся в последние три дня: склеры глаз пожелтели, моча приобрела темный цвет (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты лабораторных исследований:

Показатель	Результаты пациента
Общий билирубин	143 мкмоль/л
Прямой билирубин	85 мкмоль/л
АЛТ (аланинаминотрансфераза)	850 Ед/л
АСТ (аспартатаминотрансфераза)	620 Ед/л
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	210 Ед/л
ГГТП (гаммаглутамилтрансфераза)	180 Ед/л
Общий белок сыворотки	67 г/л
Альбумин	43 г/л
Протромбиновый индекс (ПТИ)	86%
Общий анализ крови:	
Лейкоциты	6.8×10^9/л
СОЭ	22 мм/ч

Вопросы для студентов:

1. Оцените показатели пигментного обмена (билирубин).

1.1. Рассчитайте фракцию непрямого билирубина.

1.2. Определите тип желтухи. Дайте биохимическое обоснование.

2. Оцените показатели цитолиза.

2.1. Какие ферменты являются основными маркерами цитолиза? Какова их динамика у пациента?

2.2. Рассчитайте коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ). О чем может говорить его значение в данном случае?

3. Оцените показатели холестаза.

3.1. Какие ферменты являются маркерами холестаза? Какова их динамика?

3.2. Почему при наличии холестаза моча темная, а кал светлый? Объясните с биохимической точки зрения.

4. Оцените показатели синтетической функции печени.

4.1. Какие показатели отражают способность печени к синтезу белков и факторов свертывания?

4.2. Сохранена ли синтетическая функция у данного пациента? Обоснуйте ваше мнение.

Проработка данных заданий позволяет объективно оценить состояние гепатоцитов, степень холестаза и синтетическую функцию органа с помощью печеночных проб. Такие биохимические маркеры, как АЛТ, АСТ, билирубин и альбумин, помогают выявить скрытые повреждения, дифференцировать различные виды желтух и определить активность воспалительного процесса. Эта информация критически важна для точной и быстрой диагностики гепатитов, цирроза и жировой дистрофии печени [2].

Таким образом, регулярное применение ситуационных задач на практических занятиях по биологической химии заметно повышает уровень подготовленности студентов медицинских ВУЗов к будущей профессиональной деятельности, развивает критическое мышление и учит самостоятельно находить важную информацию. Во время занятий преподаватель и студент постоянно обмениваются мнениями и дают друг другу обратную связь, что важно для формирования навыков ведения конструктивных дискуссий с коллегами в рамках врачебных компетенций.

ЛИТЕРАТУРА

1 Сульдина, Т. И. Педагогические аспекты практико-ориентированного обучения химии / Т. И. Сульдина // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2017. – № 2. – С. 107–109.

2. Таганович, А. Д. Биологическая химия: учебник / А. Д. Таганович, Е. А. Девина, Е. А. Хотько ; под ред. проф. А.Д. Тагановича. – Минск : Новое знание, 2024. – С. 711–754.

3. Хусаенова, А. А Компетентностный подход в высшем образовании / А. А. Хусаенова // Образование и воспитание. – 2015. – № 4. – С. 23–26.

Научное издание

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Сборник материалов
областной научно-практической конференции
с международным участием,

29 мая 2026 года

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка С. В. Петрушиной, А. А. Хартанович
Корректура А. Г. Виницкая

Подписано в печать 16.06.2025
Тираж 9 экз. Заказ 63.

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно

ISBN 978-985-36-0089-6