

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ИНСТИТУТ «МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО»

КРЫМСКИЙ ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CRIMEAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2022, том 12, № 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. В. Кубышкин (главный редактор)
И. И. Фомочкина (заместитель главного редактора)
М. А. Плотникова (ответственный секретарь)
В. А. Белоглазов, К. А. Ефетов, А. М. Кацев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л. ДуБаске (Вашингтон, США), *Е. В. Евстафьева* (Симферополь, Россия),
В. П. Завьялов (Турку, Финляндия), *И. Л. Кляритская* (Симферополь, Россия),
Я. Коки (Люблин, Польша), *Ю. Л. Криворутченко* (Симферополь, Россия),
А. В. Матвеев (Симферополь, Россия), *О. Матсуо* (Осакасама, Япония),
В. Ю. Михайличенко (Симферополь, Россия), *С. Н. Орлов* (Монреаль, Канада),
А. В. Петров (Симферополь, Россия), *А. Петросян* (Оаха, США),
М. Покорский (Ополе, Польша), *О. А. Притуло* (Симферополь, Россия),
А. Г. Резников (Киев, Украина), *И. Д. Сапегин* (Симферополь, Россия),
Г. М. Тарман (Инсбрук, Австрия), *Т. Трояновский* (Люблин, Польша),
С. Э. Шибанов (Симферополь, Россия), *Я. М. Шуба* (Киев, Украина),
А. Б. Хайтович (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки репродукция картины Роберта Тома «Средневековые больницы»
(старейшая больница La Grand 'Chambre des Povres во Франции, основанная в 1443 году).

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского»
Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
E-mail: cjест_ma@mail.ru

Журнал является правопреемником Трудов КГМУ, издающихся с 1935 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации. Свидетельство ПИ № ФС77-61787 от 18 мая 2015 г.

Индекс издания ISSN: 2224-6444 (печатная версия), 2244-6452 (online)

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 03.01.02 – Биофизика (медицинские науки);
- 03.01.03 – Молекулярная биология (биологические науки);
- 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки);
- 03.01.07 – Молекулярная генетика (биологические науки);
- 03.01.08 – Биоинженерия (биологические науки);
- 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика (медицинские науки);
- 03.03.01 – Физиология (медицинские науки);
- 03.03.02 – Антропология (медицинские науки);
- 03.03.03 – Иммунология (медицинские науки);
- 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки);
- 03.03.05 – Биология развития, эмбриология (медицинские науки);
- 03.03.06 – Нейробиология (медицинские науки);
- 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки);
- 14.03.02 – Патологическая анатомия (медицинские науки);
- 14.03.03 – Патологическая физиология (медицинские науки);
- 14.03.05 – Судебная медицина (медицинские науки);
- 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки);
- 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики (медицинские науки);
- 14.03.08 – Авиационная, космическая и морская медицина (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки);
- 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» — 80124

Рекомендован к печати Ученым советом
Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского»
(протокол № 2 от 17 февраля 2022)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»

Журнал основан в 2010 году. Издается 4 раза в год.

© Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Евстафьева Е. В., Залата О. А., Тымченко С. Л. СОДЕРЖАНИЕ РТУТИ И СТРОНЦИЯ В ВОЛОСАХ ПРИ ФОНОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ В ГОРОДСКОЙ СРЕДЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ.....	5
Evstafeva E. V., Zalata O. A., Tymchenko S. L. MERCURY AND STRONTIUM CONTENT IN HAIR AT BACKGROUND EXPOSURE ON URBANIZED TERRITORY AND FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL AND AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM OF TEENAGERS DURING PUBERTAL PERIOD.....	5
Андреева И. В., Виноградов А. А., Телия В. Д., Григорьев А. С. ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖЕ ЖИВОТА КРЫС РАЗЛИЧНОГО ПОЛА И ВОЗРАСТА ПРИ ПИЩЕВОМ НАГРУЗОЧНОМ ТЕСТЕ	15
Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Telia V. D., Grigorev A. S. INDICATORS OF MICROCIRCULATION IN THE SKIN OF THE ABDOMEN OF RATS OF DIFFERENT GENDERS AND AGES DURING A FOOD LOAD TEST	15
Белуцова Е. С. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И ЭНЕРГОЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТА КАТИОНОВ В МИОКАРДЕ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ СИМВАСТАТИНА.....	21
Belousova E. S. SOME FEATURES OF CHANGES IN CARBOHYDRATE-ENERGY EXCHANGE AND ENERGY-DEPENDENT TRANSPORT OF CATIONS IN THE MYOCARDIAL OF RATS AFTER THE INJECTION OF SIMVASTATIN.....	21
Котиева И. М., Каплиев А. В., Гулян М. В., Старостин С. И. ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БОЛЕВОМ СТРЕССЕ	27
Kotieva I. M., Kapliev A. V., Gulyan M. V., Starostin S. I. DYNAMIC CHANGES IN THE CYTOKINE BALANCE IN THE BLOOD OF RATS WITH CHRONIC PAIN STRESS.....	27
Кузнецова Е. А., Есауленко Е. Е., Быков И. М., Сторожук А. П. ИЗМЕНЕНИЯ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА ПРИ РАЗВИТИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У МУЖЧИН С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ.....	34
Kuznetsova E. A., Esaulenko E. E., Bykov I. M., Storozhuk A. P. CHANGES IN ANDROGENIC STATUS DURING THE DEVELOPMENT OF LIVER FIBROSIS IN MEN WITH NON-ALCOHOLIC FAT LIVER DISEASE.....	34
Семилетова В. А., Дорохов Е. В. ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПРОСТОЙ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ РЕАКЦИИ НА СТИМУЛЫ РАЗНОЙ ФОРМЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ СПЕЛЕОКЛИМАТА.....	41
Semiletova V. A., Dorokhov E. V. CHANGE IN PARAMETERS OF SIMPLE VISUAL-MOTOR REACTION TO STIMULES OF DIFFERENT FORMS UNDER THE INFLUENCE OF SPELEOCLIMATE.....	41

Торба А. В.

ФАЗОВЫЙ СОСТАВ БИОМИНЕРАЛА ТАЗОВОЙ КОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ48

Torba A. V.

PHASE COMPOSITION OF BONE MINERAL OF THE HIPBONE IN STREPTOZOTOCINE-INDUCED DIABETIC RATS OF DIFFERENT AGES.....48

Чигринский Е. А., Конвай В. Д., Герунов Т. В., Герунова Л. К.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ФОНЕ ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК.....55

Chigrinski E. A., Konvay V. D., Gerunov T. V., Gerunova L. K.

METABOLIC DISORDERS IN THE ORGANS OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN RATS DURING ACUTE ALCOHOL INTOXICATION UNDER EXCESSIVE EXERCISE55

Шулепов А. В., Шперлинг И. А., Юркевич Ю. В., Шперлинг Н. В., Васильев С. Б.

ПРОФИЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЦИТОКИНОВ В АСПЕКТЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ СТАТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....61

Shulepov A. V., Shperling I. A., Yurkevich Yu. V., Shperling N. V., Vasil'ev S. B.

PROFILE OF CIRCULATING CYTOKINES IN THE ASPECT OF SYSTEMIC INFLAMMATION WITH A PROLONGED STATIC COMPRESSION OF SOFT TISSUE IN THE EXPERIMENT61

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**HISTORY OF MEDICINE****Хайтович А. Б.**

ПРОФЕССОРА КАФЕДРЫ: ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ МИКРОБИОЛОГИИ В ПЕРИОД ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ СУТИН ИЛЬЯ АРОНОВИЧ.....69

Khaitovich A. B.

PROFESSOR OF THE DEPARTMENT: HEAD OF THE DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY IN THE PERIOD OF THE GREAT PATRIOTIC WAR SUTIN ILYA ARONOVICH.....69

ОБЗОРЫ**REVIEWS****Курбединов Р. А., Лысак М. С., Сатаева Т. П.**

МЕХАНИЗМЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ПАРАЗИТИРОВАНИЯ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ.....78

Kurbedinov R. A., Lysak M. S., Sataieva T. P.

BACTERIAL PATHOGENS INTRACELLULAR PARASITISM MECHANISMS.....78

Майлян Э. А., Эседова А. Э., Резниченко Н. А., Румянцева З. С., Идрисова М. А., Зяблицев Д. В.¹, Костецкая Н. И., Ворожко А. А.

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА92

Maylyan E. A., Esedova A. E., Reznichenko N. A., Rumyantseva Z. S., Idrisova M. A., Zyablitsev D. V., Kostetskaya N. I., Vorozhko A. A.

PRINCIPLES OF PREVENTION AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS.....92

Никонорова В. Г., Криштоп В. В., Румянцева Т. А.

ФАКТОРЫ РОСТА В ВОССТАНОВЛЕНИИ И ФОРМИРОВАНИИ КОЖНЫХ РУБЦОВ101

Nikonorova V. G., Chrishtop V. V., Rumyantseva T. A.

GROWTH FACTORS IN THE RESTORATION AND FORMATION OF SKIN SCARS.....101

УДК: 612.8-053.5+546.42

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-1-5-14

СОДЕРЖАНИЕ РТУТИ И СТРОНЦИЯ В ВОЛОСАХ ПРИ ФОНОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ В ГОРОДСКОЙ СРЕДЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

Евстафьева Е. В., Залата О. А., Тымченко С. Л.

Кафедра физиологии нормальной, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Евстафьева Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии нормальной, Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: e.evstafeva@mail.ru

For correspondence: Elena V. Evstafeva, MD, Professor, Head of the Normal physiology, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: e.evstafeva@mail.ru

Information about authors:

Evstafeva E. V., <http://orcid.org/0000-0002-8331-4149>

Zalata O. A., <http://orcid.org/0000-0003-0440-2405>

Tymchenko S. L., <https://orcid.org/0000-0003-3298-6743>

РЕЗЮМЕ

Для оценки влияния эндогенного содержания стронция и ртути на функциональное состояние центральной и автономной нервной системы в пубертатном периоде на протяжении трех лет выполнено биомониторинговое и функциональное исследование группы практически здоровых школьников (n=30). Содержание стронция и ртути в волосах у всех тестируемых находилось в пределах условной нормы (рентген-флуоресцентный метод) за исключением единичных случаев. Выявлены слабые, но статистически значимые корреляции уровня стронция с электрическими характеристиками деятельности высших отделов мозга, свидетельствующие о снижении его значимости для базовых характеристик нервных процессов и возрастных для вызванных и связанных с событием потенциалов, отражающих когнитивную функцию мозга. Корреляционных зависимостей от уровня ртути не установлено. Реактивность автономной нервной системы со стороны парасимпатического отдела в ответ на изменение уровня эндогенного стронция в период с 10 до 13 лет снижалась.

Ключевые слова: ртуть, стронций, подростки, волосы, центральная и автономная нервная системы, психологические характеристики личности.

MERCURY AND STRONTIUM CONTENT IN HAIR AT BACKGROUND EXPOSURE ON URBANIZED TERRITORY AND FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL AND AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM OF TEENAGERS DURING PUBERTAL PERIOD

Evstafeva E. V., Zalata O. A., Tymchenko S. L.

Institution «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

To assess the impact of the endogenous strontium and mercury content on the functional state of the central and autonomic nervous system a biomonitoring study of 11-13-year-old children (n=30) with no health issues was carried out over a three-year period. Hair strontium and mercury content was within the reference limits (X-ray fluorescent method) in most of the cases. Weak but statistically significant correlations were revealed between the strontium and electrical characteristics of the higher brain regions, indicating its lesser importance for the basic characteristics of nervous processes and its greater value for the evoked and event related potentials reflecting the cognitive function of the brain. No significant correlation was found between mercury and electrical activity. Based on the number of correlations strontium showed greater neurotropic effects at the age of 10 years old compared to elder individuals with the main impact on the parasympathetic activity of the ANS.

Key words: mercury, strontium, children, hair, central and autonomic nervous systems, psychological characteristics of person.

Ртуть входит в десять приоритетных загрязнителей окружающей среды по степени опасности для здоровья человека. Даже при отсутствии промышленных источников антропогенного загрязнения в том или ином регионе ее высвобождение в окружающую среду в результате

естественных (выветривание скальных пород, вулканическая деятельность) или антропогенных процессов (сжигание угля, мусора) может быть значительным, особенно если учитывать беспороговую модель ее влияния и эффекты в низких дозах в условиях фоновой экспозиции. В

последние годы это влияние усугубляется климатическими изменениями, которые приводят к ее высвобождению в связи с потеплением в северных регионах Земного шара и трансграничным переносом на дальние расстояния [1].

Если токсичность ртути хорошо известна, так же как ртуть-индуцированные физиологические эффекты при ее низком содержании в организме, то в отношении условно токсичного стронция его физиологическая и биохимическая роль остается всё еще мало изученной.

Интерес к изучению его биологической роли начал формироваться с конца 19-го начала 20-го века благодаря работам Н.М. Кашина (1895) и Е.В. Бека (1906) по изучению «стронциевого рахита» или «уровской болезни», развитие которой связывали с избыточным содержанием этого элемента в компонентах окружающей среды и его накоплением в организме человека.

По своим химическим свойствам этот элемент близок к кальцию и барию. Повышение его содержания в почве, воде и организме животных характерно для солончаков, гипсовых горизонтов, степных почв, где этот металл осаждается из растворов вместе с карбонатами, сульфатами, хлоридами. В качестве примеси (до 2%) стронций содержится в фосфогипсе, фосфоросодержащих удобрениях. В известняках его содержание достигает 610 мг/кг [2]. Это создает условия для существования повышенного фонового уровня стабильного стронция, откуда он может попадать в воду – главный источник этого элемента для организма животных и человека [3].

Наличие пород такого типа характерно для Крымского полуострова. Учитывая дефицитность региона в отношении содержания в почве водорастворимых солей кальция, что может способствовать поступлению в организм человека с водой солей стронция, имеющих в этом случае преимущество перед кальцием при абсорбции в желудочно-кишечном тракте [4], представляет интерес определение его поступления в организм человека и возможные эффекты влияния на функциональное состояние систем организма.

В литературе представлены отдельные работы по исследованию обмена и физиологической значимости стабильного стронция у человека в природных условиях и в экспериментах на животных при дефиците кальция [5 - 10], который имеет место и у жителей Крыма. При этом многими исследователями, изучавшими «уровскую болезнь», было отмечено нарушение функций не только костно-суставной системы, но и центральной нервной системы (ЦНС), в том числе, психической сферы (Е.В. Бек, 1906; П.Я Вельяминов, 1924; К.К. Платонов, 1933; Н.И. Дамперов, 1939; А.В. Вощенко 1975 и др.), в частно-

сти, ослабление памяти, снижение показателей произвольного внимания [11].

ЦНС в этом отношении является наиболее чувствительной к изменениям химического гомеостаза, которые могут быть обусловлены, в том числе, избыточным или недостаточным поступлением в организм химических элементов и их соединений вследствие биогеохимической трансформации окружающей среды. Учитывая взаимоотношения стронция с кальцием, играющим важную роль в протекании нервных процессов, выраженные нейротоксические свойства ртути, актуальность изучения содержания этих элементов в развивающемся организме в условиях городской среды, где наиболее выражено совокупное негативное действие антропогенных факторов, представляются особенно актуальными.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение содержания и физиологической роли ртути и стронция в обусловливании функционального состояния центральной и автономной нервной системы подростков в г. Симферополе. Для достижения цели решали следующие задачи: оценить изменение содержания ртути и стронция в волосах подростков на протяжении трехлетнего лонгитюдного биомониторинга подростков; оценить функциональное состояние центральной и автономной нервной системы и степень его зависимости от уровня содержания ртути и стронция в организме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью выяснения возможной значимости стронция в обусловливании функционального состояния ЦНС представляло бы интерес прямое определение его содержания в мозговой ткани. Однако, элементная диагностика такой системы, как нервная, сопряжена с многочисленными проблемами и трудностями, а определение содержания химических элементов в экспериментальных моделях показало нестабильность и высокую лабильность макро- и микроэлементов, присутствующих в крови и ликворе [12; 13]. В связи с этим для оценки состояния элементного баланса организма детей широко применяют такую биологически стабильную ткань, как волосы. Относительно стронция имеются сведения о том, что его содержание в волосах может служить в качестве индикатора долговременного поступления этого элемента в организм человека [14].

С соблюдением биоэтических норм была обследована группа детей (15 девочек и 15 мальчиков) общеобразовательной средней школы № 30 города Симферополя Республики Крым. Динамический 3-х летний мониторинг начали в

январе, когда возраст детей равнялся 10-11-ти годам, и завершили в январе, когда он составил 12-13 лет. Для отслеживания возможных колебаний в содержании стронция и в функциональном состоянии систем в пубертатный период использовали модель обновляемого панельного лонгитюда (revolving panel design). Ее применение позволяет исследователю проводить множественные измерения на определенной когорте испытуемых в течение выбранного промежутка времени, а затем заменять часть выборки новыми испытуемыми, что позволяет преодолеть ограничения, связанные с «выпадением» некоторых из них из исследования, а также увеличить надежность данных при ретроспективном сборе данных [15].

Пробы волос с письменного согласия родителей отбирали ежегодно в этом же месяце. Определение содержания стронция в волосах детей и подростков выполняли на рентген-флуоресцентном спектрометре СЭР-01 «Элвакс» (Методика проведения измерений массовой доли химических элементов в волосах человека рентгенофлуоресцентным методом; МВИ № 081\12-4502-00 от 21.07.00, аттестована Украинским государственным НПЦ стандартизации, метрологии и сертификации УкрЦСМ) в научно-техническом центре ВИРИА (г. Киев). Пробы волос получали путем состригания прикорневой части волос (2-3 мм) с 3-5 мест на затылочной области головы, ближе к шее, в количестве не менее 5 г.

Оценку функционального состояния ЦНС осуществляли посредством регистрации суммарной электрической активности мозга в состоянии функционального покоя (проба «глаза закрыты») и функциональной активности (проба «глаза открыты»), а также вызванных и связанных с событием потенциалов (ВП, ССП). Биопотенциалы отводили монополярно в 10-ти локусах F3/4, C3/4, P3/4, T3/4, O1/2, согласно международной системе «10-20» в условиях максимальной изоляции от внешних стимулов. В ходе анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) учитывали следующие частотные диапазоны: 1-4 Гц (дельта-ритм), 4-8 Гц (тета-ритм), 8-13 Гц (альфа-ритм), 14-20 Гц (бета1-ритм), 21-30 Гц (бета2-ритм). Для текущей ЭЭГ рассчитывали усредненные значения спектральной мощности (СМ, мкВ²/Гц) для каждого выделенного диапазона и для каждого полушария в отдельности. Анализировали следующие компоненты ВП, связанных с восприятием звукового предупредительного сигнала: P1, N1, P2, N1-P2 (вертекс-потенциал), N2, рассматриваемые как длиннолатентные компоненты акустических ВП. Изучаемые компоненты ВП и ССП развивались в следующие временные интервалы: P1 – 50-100 мс,

N1 – 100-150 мс, P2 – 150-250 мс, N2 – 200-300 мс, P300 – 250-500 мс после предъявления сигналов.

Выполняли процедуру психологического тестирования (оценка произвольного внимания и кратковременной памяти, анализ характеристик личности). Среди батареи тестов были использованы: когнитивные таблицы Шульте, корректурная проба Анифимова-Бурдона, тест на оценку кратковременной памяти Леонтьева «10 слов», опросник Спилберга-Ханина (уровни ситуационной и личностной тревожности), восьмицветный тест Люшера, тест школьной тревожности по Прихожан А.М.

С целью оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и автономной нервной системы (АНС) методом анализа variability сердечного ритма (BCP) выполняли регистрацию электрокардиограммы во II стандартном отведении на диагностическом комплексе «CARDIO УС-01» (ООО «Мида», Украина) в состоянии физиологического покоя в положении «лежа» в течение 5 минут, а также при проведении кардиоваскулярных проб: с физической (степ-тест и приседания) и психоэмоциональной нагрузкой, клинистатической пробы, теста Ашнера [16; 17].

Анализировали следующие показатели BCP: вариационный размах (dX), амплитуду моды (AMo), среднюю длительность нормальных RR-интервалов RRNN, стандартное отклонение величин NN-интервалов (SDNN), квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR-интервалами RMSSD, процент интервалов смежных NN, отличающихся более чем на 50 мс (pNN50%), триангулярный индекс (TINN). Среди показателей спектрального анализа оценивали общую мощность спектра (TP), мощность высокочастотной (HF), низкочастотной (LF) и очень низкочастотной (VLF) составляющих спектра, а также HF и LF компоненты в нормализованных единицах и соотношение LF/HF. При интерпретации показателей BCP учитывали имеющиеся рекомендации [18].

Анализ полученных результатов проводили с использованием «Microsoft Office Excel 2007», Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Учитывая, что характер распределения содержания стронция согласно критериям Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорс характеризовался как нормальный, так и отличный от нормального в разные годы лонгитюда, использовали параметрические: среднее арифметическое (M) и среднеквадратичное отклонение (SD), – и непараметрические (минимальные, максимальные значения, 25-й и 75-й перцентили, медиану) статистические параметры. В связи с этим достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, теста Фридмана и коэффициента Кендела (Coefficient of

Concordance (CC) by Longitud), которые используются в случае сравнения признака в трех или более связанных между собою группах. Взаимосвязь функциональных показателей и содержания стронция оценивали с помощью непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов биомониторингового исследования содержания ртути и стронция в

волосах испытуемых на протяжении трех лет показал, что в целом его величины не выходили за пределы референтных значений ни на одном из этапов наблюдения, однако значимо ($p \leq 0,05$) увеличивалось содержание стронция к 12-ти годам и снижалось ($p \leq 0,01$) к 13-тилетнему возрасту. В то же время имели место единичные случаи существенного превышения ртути в младшей группе и стронция у незначительной части обследованных (табл. 1, рис. 1, рис. 2).

Таблица 1

Содержание стронция и ртути в волосах школьников в разные годы динамического наблюдения

Возраст	Содержание стронция в волосах (мкг/г)						Условная норма (мкг/г)
	M±SD	Min	Max	Медиана	p25	p75	
10-11 лет (n=30)	1,71±0,89	0,00	4,21	1,48	1,17	2,60	0,00-3,00
11-12 лет (n=30)	2,68±1,66	0,97	7,89	2,25*	1,35	3,68	
12-13 лет (n=30)	1,51±1,02	0,00	4,90	1,40**	1,02	1,96	
Содержание ртути в волосах (мкг/г)							
10-11 лет (n=30)	0,60±2,10	0,00	11,14	0,00	0,00	0,00	0,00-2,00
11-12 лет (n=30)	0,11±0,35	0,00	1,35	0,00	0,00	0,35	
12-13 лет (n=30)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Примечание. * – достоверные различия в содержании стронция ($p \leq 0,05$) между 1-м и 2-м годом наблюдения. ** – достоверные различия в содержании стронция ($p \leq 0,01$) между 2-м и 3-м годом наблюдения (Coefficient of Concordance). Жирно выделены значения, превышающие верхнюю границу условной нормы.

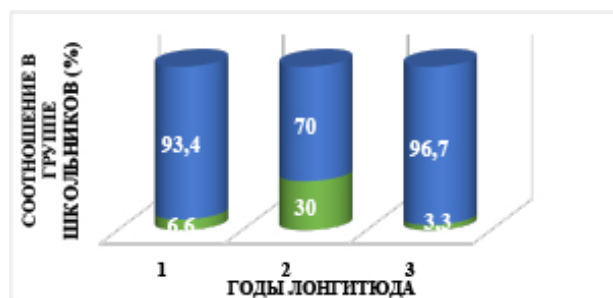


Рис. 1. Процентное соотношение школьников с содержанием стронция в волосах в пределах нормы (верхняя часть столбика) и выше (нижняя часть столбика) в разные годы лонгитюда.

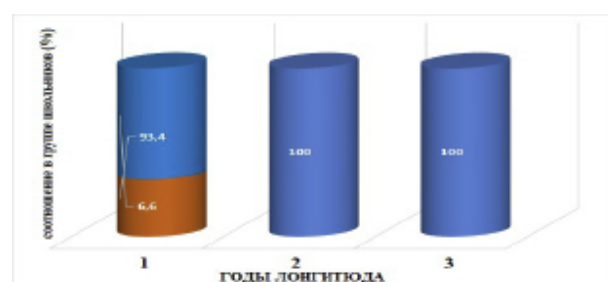


Рис. 2. Процентное соотношение школьников с содержанием ртути в волосах в пределах нормы (верхняя часть столбика) и выше (нижняя часть столбика) в разные годы лонгитюда.

Для определения возможной роли стронция при выявленном уровне содержания в обуславливании функционального состояния ЦНС был выполнен корреляционный анализ показателей суммарной

электрической активности мозга, который показал, что наибольшее количество значимых корреляций с характеристиками ЭЭГ, ВП и ССП обнаружилось в 13-тилетнем возрасте (табл. 2, рис. 3).

Таблица 2

Взаимосвязь содержания стронция с показателями биоэлектрической активности мозга школьников в разные годы динамического наблюдения

Первый год наблюдения Возраст 10-11 лет	Второй год наблюдения Возраст 11-12 лет	Третий год наблюдения Возраст 12-13 лет
Спектральная мощность ритмических диапазонов ЭЭГ в состоянии функционального покоя (глаза закрыты)		
Дельта-ритм, локус Т4 $r=0,34; p=0,05$ Альфа-ритм, локус Р4 $r=0,35; p=0,05$ Бета1-ритм, локус Р3 $r=0,35; p=0,05$ Бета1-ритм, локус Р4 $r=0,41; p=0,02$		
Спектральная мощность ритмических диапазонов ЭЭГ при сенсорной нагрузке (глаза открыты)		
	Бета1-ритм, локус F3 $r=-0,38; p=0,05$	Альфа-ритм, локус Р3 $r=0,39; p=0,03$ Альфа-ритм, локус Т3 $r=-0,40; p=0,03$
Вызванные потенциалы: латентные периоды		
	N1 локус F3 $r=0,45; p=0,01$ P2 локус O1 $r=0,47; p=0,008$ N2 локус Т4 $r=0,49; p=0,005$	P1 локус F4 $r=0,39; p=0,03$ P1 локус С4 $r=0,40; p=0,03$ N2 локус С4 $r=0,41; p=0,02$ N2 локус Р4 $r=0,38; p=0,04$ P1 локус O2 $r=0,47; p=0,01$ N1 локус O2 $r=0,39; p=0,04$
Вызванные потенциалы: амплитуды		
	P1 локус O2 $r=0,42; p=0,02$ N2 локус O2 $r=0,44; p=0,01$	P1 локус F4 $r=0,41; p=0,03$
Связанные с событием потенциалы		
	P300 локус O1 $r=0,45; p=0,01$	P300 локус Т3 $r=0,40; p=0,03$

По результатам первого года наблюдения большая часть из всех установленных за три года корреляционных связей имела место для спектральной мощности ритмов ЭЭГ (табл. 2) и только при регистрации ЭЭГ-активности у школьников в состоянии функционального покоя, в то время как в последующие годы к 12-ти и особенно 13-ти годам они обнаруживались для ВП и ССП. Их однонаправленный характер для низко-, средне- и высокочастной (дельта-, альфа-, бета1- соответственно) части спектра позволяет говорить о том, что большему со-

держанию стронция сопутствует увеличение суммарной электрической активности мозга с сохранением баланса нервных процессов, что более характерно для правого полушария.

В последующие годы, когда происходит активное развитие познавательной деятельности мозга, такие корреляции обнаруживаются в большей степени не с базовыми ЭЭГ-характеристиками, а с ВП и когнитивными (P300) потенциалами. Интересно отметить, что сохраняются связи уровня стронция с альфа- и бета1-ритмами теперь уже левого полушария и во время функ-

циональных проб. Однако разнонаправленный характер связей и их слабая сила не позволяют интерпретировать эти данные определенным образом.

Что касается психологических характеристик личности, то единичные взаимосвязи со стронцием были установлены только в первый и третий год наблюдения. Если в возрасте 10-11 лет концентрации стронция были значимы для такой психологической характеристики, как «недоверие к себе» ($r=0,37$; $p=0,03$), то к возрасту 12-13 лет имели место взаимосвязи не только с психологическими характеристиками (уровень тревожности ($r=0,38$; $p=0,04$) и конфликтности ($r=0,42$; $p=0,02$), но и с показателями познавательных функций – объемом кратковременной памяти ($r=0,40$; $p=0,03$).

Сравнительный анализ связи психофункциональных характеристик с уровнем содержания стронция в выявленном диапазоне позволяет говорить о большей реактивности фоновой ЭЭГ по сравнению с психологическими характеристиками и ВП и ССП (рис. 3, А.).

Анализ основных показателей ВСР показал в целом их соответствие возрастным нормам [18; 19; 20] как в покое, так и при проведении проб на активацию соответствующих отделов АНС [21].

При повторной регистрации в покое по мере взросления наблюдали достоверное увеличение продолжительности сердечного цикла (RRNN, Mo), вариабельности ритма сердца (dX) и таких временных показателей как SDNN, TINN, ИИ, а также высокочастотной составляющей спектра (HF), что в целом указывает на увеличение вклада парасимпатической нервной системы в регуляцию сердечного ритма и соответствует возрастным особенностям регуляции. Величина VLF была достоверно выше в возрасте 12-13 лет ($1219,04 \pm 43,99$ мс²) по сравнению с возрастом

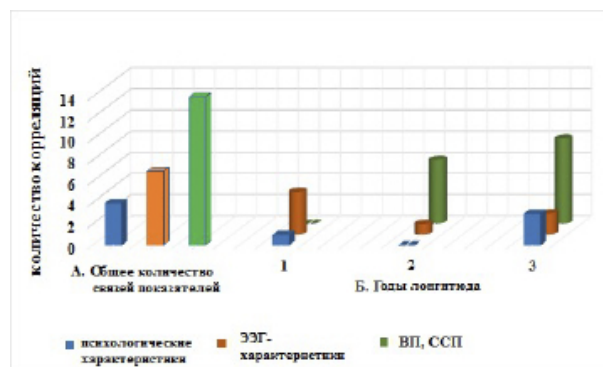


Рис. 3. Количество значимых корреляций психофизиологических показателей школьников с содержанием стронция в волосах. А. - за все годы наблюдения. Б. - отдельно по 3-х летнему наблюдению.

10-11 лет ($995,33 \pm 26,31$ мс²), что может косвенно свидетельствовать о гормональных перестройках в регуляции, связанных с пубертатным периодом.

В состоянии покоя корреляционные связи между показателями ВСР и содержанием стронция не обнаружены, в то время как при проведении кардиоваскулярных проб такие зависимости были выявлены во все возрастные периоды (табл. 3, табл. 4). Так, в возрасте 10-11 лет были установлены отрицательные корреляционные связи при проведении проб с физической (приседания, степ-тест) и психоэмоциональной нагрузкой (таблица 3). Характер зависимости указывал на более низкие значения вариабельности ритма сердца (dX) и общей мощности спектра (TP) с её составляющими (VLF, LF) у детей с большим содержанием стронция в волосах ($-0,36 < r < -0,46$; $0,01 < p < 0,04$) при проведении проб на активацию симпатического отдела АНС, что можно рассматривать как снижение активности парасимпатического звена АНС.

Таблица 3

Коэффициенты корреляций (rs) показателей ВСР детей 10-11 лет, зарегистрированные при проведении функциональных проб с содержанием стронция в волосах ($p < 0,05$)

Стронций / Проба	Показатели ВСР				
	dX	TINN	TP	VLF	LF
Степ-тест				-0,40 (0,03)	-0,36 (0,05)
Проба с приседаниями	-0,39 (0,03)		-0,38 (0,03)		-0,46 (0,01)
Психоэмоциональная проба	-0,39 (0,03)	0,37 (0,04)			-0,40 (0,03)

Примечание: dX – вариационный размах; TINN – триангулярный индекс; TP – общая мощность спектра; VLF – очень низкочастотная составляющая спектра; LF – низкочастотная составляющая спектра.

Данный характер взаимосвязи наблюдали и в возрасте 11-12 лет при проведении проб на активацию парасимпатического отдела АНС: в клиниоста-

тической пробе и при выполнении рефлекса Ашнера (таблица 4), а также в возрасте 12-13 лет при проверке рефлекса Ашнера (TINN: $rs=-0,40$; $p=0,04$).

При проведении пробы с физической нагрузкой в виде приседаний, выявлена одна корреляционная связь с показателем dX ($rs=-0,44$; $p=0,03$), указыва-

ющая на снижение вариабельности сердечного ритма при проведении данной пробы у испытуемых с большим содержанием Sr в возрасте 12-13 лет.

Таблица 4

Величины коэффициентов корреляции (rs) показателей ВСП детей 11-12 лет, зарегистрированные при проведении клиностатической пробы и рефлекса Ашнера, ($p<0,05$)

Стронций Проба	Показатели ВСП				
	SDNN	RMSSD	AMo	TP	HF
Клиностатическая проба	-0,38 (0,40)	-0,43 (0,02)	0,36 (0,05)	-0,37 (0,04)	-0,46 (0,01)
Рефлекс Ашнер			0,40 (0,02)		-0,36 (0,05)

Примечание: SDNN – стандартное отклонение величин NN-интервалов; RMSSD – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR-интервалами; AMo – амплитуда моды; TP – общая мощность спектра; HF – высокочастотная составляющая спектра.

Среди всех показателей ВСП наибольшее число достоверных связей в целом по группе было выявлено между содержанием стронция и такими показателями как dX и LF. При этом оба показателя были ниже при более высоком содержании этого химического элемента в волосах независимо от возраста испытуемых.

Корреляционный анализ показателей содержания ртути в волосах и параметрами, характеризующими функциональное состояние центральной и автономной нервной системы, не выявил значимых зависимостей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие взаимосвязи функциональных показателей состояния центральной и автономной нервной систем у городских подростков при выявленном содержании ртути, по всей видимости, обусловлено ее низким, часто ниже порога обнаружения уровнем. Превышения в отдельных случаях, очевидно, связаны с индивидуальными особенностями экзогенного поступления ртути в организм, которые не могли быть учтены.

Анализ результатов исследования корреляционных зависимостей психофизиологических параметров, характеризующих функциональное состояние центральной и автономной нервной системы, от уровня содержания стронция в организме позволяет констатировать следующее. При содержании этого элемента в пределах условной нормы наблюдаются фазные изменения его уровня в течение трехлетнего периода с 10 по 13 лет, которые сопровождаются изменением чувствительности данных систем к этим колебаниям. Поскольку школьники проживали в одних и тех же условиях, влияние места проживания, уровня антропогенной нагрузки, качества питьевой воды, как основного источника стронция, и

пр. характеристик внешней среды можно исключить [22]. Скорее всего, они вызваны возрастными изменениями, которые носят бурный характер в период полового созревания, поскольку показано, что уровень стронция может быть связан с уровнем тестостерона в организме [23]. По этой причине зависимое от возраста закономерное накопление стронция наблюдается после этого периода, хотя некоторые авторы наблюдали поступательное накопление стронция в организме, начиная с 10 летнего возраста, с максимумом в подростковом возрасте 12-14 лет. По нашим данным такой максимум наблюдался в 11-12 лет, что может быть обусловлено географическими особенностями темпов полового созревания.

Весьма динамичными были и изменения в реактивности исследованных систем по отношению к уровню стронция в организме в этот период. Со стороны ЦНС количество значимых корреляций увеличивалось от 10 к 13 годам, при этом снижалась чувствительность базовых характеристик фоновой ЭЭГ и увеличивалась значимость уровня стронция для ВП и ССП. Известно, что суммарная электрическая активность мозга зависит от эффективности синаптической передачи между нейронами в нервной системе [24]. Экспериментальные данные показывают, что стронций способен поддерживать синаптическую передачу, а синаптические токи, вызванные им, являются или такими же [25] или меньшими по амплитуде и более продолжительными, чем те, которые вызваны кальцием [26]. Это в определенной степени согласуется с выявленным нами фактом преобладания зависимости именно латентных периодов ВП и ССП от уровня стронция в организме и исключительно положительном их характером.

В отношении АНС, показатели которой соответствовали возрастной норме, имела место обратная закономерность: число значимых корреляций уменьшалось с возрастом и активизацией процесса полового созревания, при этом в состоянии физиологического покоя такие зависимости вообще не обнаруживали себя, что может быть расценено как в целом меньшая чувствительность такой исполнительской части ЦНС как АНС в сравнении с высшими отделами. При этом в возрасте 10-11 лет имело место преимущественное влияние стронция на показатели, характеризующие активность парасимпатического отдела АНС, что, с одной стороны, может быть обусловлено недостаточной его зрелостью и, соответственно, большей чувствительностью. Но не менее, а даже более вероятным объяснением этого эффекта могут служить данные о роли стронция как агониста кальция в высвобождении ацетилхолина [27], являющегося нейротрансмиттером парасимпатического отдела.

ВЫВОДЫ

1. Содержание стронция и ртути в волосах подростков г. Симферополя в течение трехлетнего периода наблюдения с 10-ти до 13-ти лет характеризовалось низким, большей частью ниже порога обнаружения, за единичными исключениями, содержанием ртути. Уровень стронция изменялся фазно, большей частью в пределах референтных значений с максимумом в 11-12 лет, когда у 30% детей имело место превышение нормы.

2. Выявлены слабые, но статистически значимые корреляции уровня стронция с электрическими характеристиками деятельности высших отделов мозга, свидетельствующие о снижении его значимости для фоновых характеристик нервных процессов и ее возрастании для вызванных и связанных с событием потенциалов, отражающих когнитивную деятельность мозга. Корреляционных зависимостей от уровня ртути не установлено.

3. Установлено снижение реактивности АНС в ответ на изменение уровня эндогенного стронция в период с 10 до 13 лет. Максимальная чувствительность системы имела место в 10 лет со стороны парасимпатического отдела, что может быть обусловлено его незрелостью в этом возрасте.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 18-29-24212.

Acknowledgment: The authors gratefully acknowledge financial support from the research

grant № 18-29-24212 of Russian Foundation of Basic Research.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chemical, Wastes and Climate Change Interlinkages and Potential for Coordinated Action: Report of Secretariats of the Basel, Rotterdam, Stockholm Conventions (BRS), and Minamata Convention on Mercury (MC), May 2021.

2. Медведев И. Ф., Деревягин С. С. Тяжелые металлы в экосистемах. Саратов: «Ракурс»; 2017.

3. Tipple B. J., Valenzuela L. O., Ehleringer J. R. Strontium isotope ratios of human hair record intra-city variations in tap water source. *Sci Rep* 2018;8(1):3334. doi: 10.1038/s41598-018-21359-0.

4. Проблемы биогеохимии микроэлементов и геохимической экологии. Избранные труды. Под ред. Эрнст Л. К., Ковальский Ю. В. М.: Россельхозакадемия; 2009.

5. Ананко А. А., Бахирева О. И., Пан Л. С. Биосорбция ионов стронция из водных растворов в присутствии конкурирующих ионов кальция. *Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Химическая технология и биотехнология.* 2016;3:45-55. doi: 10.15593/2224-9400/2016.3.04

6. Дубровина З. В., Сарапульцев И. А., Фадеев А. П. К вопросу об обмене стронция и кальция у человека. *Гигиена и санитария.* 1967;4:43-46.

7. Rasgado-Flores H., Blaustein M. P. Strontium, barium, and manganese metabolism in isolated presynaptic nerve terminals. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 1987;252(6):588-594. doi:10.1152/ajpcell.1987.252.6.C604

8. Усачев Ю. М., Миронов С. Л. Действие ионов стронция и бария на системы связывания и транспорта кальция в нервных клетках. *Нейрофизиология.* 1989;21(6):820-825.

9. Cohen-Solal M. E., Augry F., Mauras Y., Morieux C., Allain P., de Vernejoul M. C. Fluoride and strontium accumulation in bone does not correlate with osteoid tissue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):449-54. doi:10.1093/ndt/17.3.449.

10. Verberckmoes S. C., De Broe M. E., D'Haese P. C. Dose-dependent effects of strontium on osteoblast function and mineralization. *Kidney Int.* 2003;64(2):534-43. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00123.x.

11. Кудрин А. В., Громова О. А. Микроэлементы в неврологии. М: ГЭОТАР-Медиа 2006.

12. Kosanovic M., Jokanovic M. Quantitative analysis of toxic and essential elements in human hair. *Clinical validity of results. Environ Monit Assess.* 2011;174:635. <https://doi.org/10.1007/s10661-010-1484-6>.

13. Prejac J., Višnjević V., Skalny A. A., Grabeklis A. R., Mimica N., Momčilović B. Hair for a long-term biological indicator tissue for assessing the strontium nutritional status of men and women. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;42:11-17. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.02.015.

14. Корнилов С. А. Лонгитюдные исследования: теория и методы. Экспериментальная психология. 2011;4(4):101-116.

15. Ewing D. J. Analysis of heart rate variability and other noninvasive tests with special reference to diabetes mellitus. Autonomic failure. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1992.

16. Spallone V., Bellavere F., Scionti L., Maule S., Quadri R. et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):69-78. doi:10.1016/j.numecd.2010.07.005

17. Malik M., Bigger J. T., Camm A. J., Kleige R. E., Malliani A. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal.* 1996;17(3):354-381.

18. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П., Довгалецкий П. Ю. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации, часть 1). Вестник аритмологии. 2002;24:65-87.

19. Шлык Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет»; 2009.

20. Shields R. W. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(2):37-40. doi:10.3949/ccjm.76.s2.08.

21. Patel K., Rössler A., Lackner H. K., Trozic I., Laing C. et al. Effect of postural changes on cardiovascular parameters across gender. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(28):41-49. doi:10.1097/MD.0000000000004149.

22. Aaron J. Specht, Farshad Mostafaei, Yanfen Lin, Jian Xu, Linda H. Nie. Measurements of Strontium Levels in Human Bone In Vivo Using Portable X-ray Fluorescence (XRF) *Appl Spectrosc.* 2017;71(8):1962–1968. doi:10.1177/0003702817694383.

23. Cheng Xu, Qian Liu, Hui Liu, Paul Héroux, Qunwei Zhang, Zhao-Yan Jiang, Aihua Gu Low Serum Testosterone Levels Are Associated with Elevated Urinary Mandelic Acid, and Strontium Levels in Adult Men According to the US 2011–2012 National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0127451

24. Lavi A., Sheinin A., Shapira R., Zelmanoff D., Ashery U. DOC2B and Munc13-1 Differentially Regulate Neuronal Network Activity *Cereb Cortex.* 2014; 24(9): 2309–2323. doi: 10.1093/cercor/bht081.

25. Neves G., Neef A., Lagnado L., The actions of barium and strontium on exocytosis and endocytosis in the synaptic terminal of goldfish bipolar cells *J Physiol.*

2001; 535(3): 809–824. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00809.x.

26. Matthew A., Xu-Friedman, Regehr W. G. Probing Fundamental Aspects of Synaptic Transmission with Strontium *J Neurosci.* 2000;20(12):4414–4422. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04414.2000.

27. Searl T. J., Silinsky E. M. Evidence for two distinct processes in the final stages of neurotransmitter release as detected by binomial analysis in calcium and strontium solutions. *J Physiol.* 2002;539(3):693-705. doi: 10.1113/jphysiol.2001.013129.

REFERENCES

1. Chemical, Wastes and Climate Change Interlinkages and Potential for Coordinated Action: Report of Secretariats of the Basel, Rotterdam, Stockholm Conventions (BRS), and Minamata Convention on Mercury (MC), May 2021.

2. Medvedev I.F., Derevyagin S.S. Heavy metals in ecosystems. Saratov: «Rakurs»; 2017. (In Russ.).

3. Tipple B. J., Valenzuela L. O., Ehleringer J. R. Strontium isotope ratios of human hair record intra-city variations in tap water source. *Sci Rep* 2018;8(1):3334. doi:10.1038/s41598-018-21359-0.

4. Problems of microelement biogeochemistry and geochemical ecology. Selected works. Ed. Ernst L. K., Kovalsky Yu. V. M.: Russian Agricultural Academy. 2009. (In Russ.).

5. Ananko A. A., Bahireva O. I., Pan L. S. Biosorption of strontium ions from aqueous solutions in the presence of competing calcium ions. *Bulletin of Perm National Research Polytechnic University. Chemical technology and biotechnology.* 2016;3:45-55. (In Russ.). doi:10.15593/2224-9400/2016.3.04

6. Dubrovina Z. V., Sarapultsev I. A., Fadeev A. P. To the question of the exchange of strontium and calcium in humans. *Hygiene and sanitation.* 1967;4:43–46. (In Russ.).

7. Rasgado-Flores H., Blaustein M. P. Strontium, barium, and manganese metabolism in isolated presynaptic nerve terminals. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 1987;252(6):588-594. doi:10.1152/ajpcell.1987.252.6.C604.

8. Usachev Yu. M., Mironov S. L. The effect of strontium and barium ions on calcium binding and transport systems in nerve cells. *Neurophysiology.* 1989;21(6):820-825. (In Russ.).

9. Cohen-Solal M. E., Augry F., Mauras Y., Morieux C., Allain P., de Vernejoul M. C. Fluoride and strontium accumulation in bone does not correlate with osteoid tissue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):449-54. doi:10.1093/ndt/17.3.449.

10. Verberckmoes S. C., De Broe M. E., D'Haese P. C. Dose-dependent effects of strontium on osteoblast function and mineralization. *Kidney Int.* 2003;64(2):534-43. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00123.x.

11. Kudrin A. V., Gromova O. A. Microelements in neurology. M: GEOTAR-Media 2006. (In Russ.).

12. Kosanovic M., Jokanovic M. Quantitative analysis of toxic and essential elements in human hair. Clinical validity of results. *Environ Monit Assess.* 2011;174:635. doi:10.1007/s10661-010-1484-6
13. Prejac J, Višnjević V, Skalny A. A, Grabeklis A. R, Mimica N, Momčilović B. Hair for a long-term biological indicator tissue for assessing the strontium nutritional status of men and women. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;42:11-17. doi:10.1016/j.jtemb.2017.02.015.
14. Kornilov S. A. Longitudinal studies: theory and methods. *Experimental psychology.* 2011; 4(4): 101-116.
15. Ewing D. J. Analysis of heart rate variability and other noninvasive tests with special reference to diabetes mellitus. *Autonomic failure.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1992.
16. Spallone V., Bellavere F., Scionti L., Maule S., Quadri R. et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):69-78. doi:10.1016/j.numecd.2010.07.005.
17. Malik M., Bigger J. T., Camm A. J., Kleige R. E., Malliani A. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal.* 1996;17(3):354-381.
18. Baevsky R. M., Ivanov G. G., Chireykin L. V., Gavrilushkin A. P., Dovgalevsky P. Yu. and others. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (methodological recommendations, part 1). *Bulletin of arrhythmology.* 2002;24:65-87. (In Russ.).
19. Shlyk N. I. Heart rate and type of regulation in children, adolescents and athletes. Izhevsk: Publishing House «Udmurt University»; 2009. (In Russ.).
20. Shields R. W. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(2):37-40. doi:10.3949/ccjm.76.s2.08
21. Patel K., Rössler A., Lackner H. K., Trozic I., Laing C. et al. Effect of postural changes on cardiovascular parameters across gender. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(28):41-49. doi:10.1097/MD.0000000000004149.
22. Aaron J. Specht, Farshad Mostafaei, Yanfen Lin, Jian Xu, Linda H. Nie. Measurements of Strontium Levels in Human Bone In Vivo Using Portable X-ray Fluorescence (XRF) *Appl Spectrosc.* 2017;71(8):1962–1968. doi 10.1177/0003702817694383.
23. Cheng Xu, Qian Liu, Hui Liu, Paul Héroux, Qunwei Zhang, Zhao-Yan Jiang, Aihua Gu Low Serum Testosterone Levels Are Associated with Elevated Urinary Mandelic Acid, and Strontium Levels in Adult Men According to the US 2011–2012 National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0127451.
24. Lavi A., Sheinin A., Shapira R., Zelmanoff D., Ashery U. DOC2B and Munc13-1 Differentially Regulate Neuronal Network Activity Cereb Cortex. 2014; 24(9): 2309–2323. doi: 10.1093/cercor/bht081.
25. Neves G., Neef A., Lagnado L., The actions of barium and strontium on exocytosis and endocytosis in the synaptic terminal of goldfish bipolar cells *J Physiol.* 2001; 535(3): 809–824. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00809.x.
26. Matthew A., Xu-Friedman, Regehr W. G. Probing Fundamental Aspects of Synaptic Transmission with Strontium *J Neurosci.* 2000;20(12):4414–4422. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04414.2000.
27. Searl T. J., Silinsky E. M. Evidence for two distinct processes in the final stages of neurotransmitter release as detected by binomial analysis in calcium and strontium solutions. *J Physiol.* 2002;539(3):693-705. doi: 10.1113/jphysiol.2001.013129.

УДК 612.1:612.35+314.422

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-1-15-20

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖЕ ЖИВОТА КРЫС РАЗЛИЧНОГО ПОЛА И ВОЗРАСТА ПРИ ПИЩЕВОМ НАГРУЗОЧНОМ ТЕСТЕ

Андреева И. В., Виноградов А. А., Телия В. Д., Григорьев А. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), 390026, г. Рязань, Россия

Для корреспонденции: Андреева Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии с курсом хирургических болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

For correspondence: Andreeva I. V., MD, Professor of the Department of Urology with Surgical Diseases course, Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Information about authors:

Andreeva I. V., <https://orcid.org/0000-0001-6946-3036>

Vinogradov A. A., <https://orcid.org/0000-0003-0441-7121>

Telia V. D., <https://orcid.org/0000-0001-7449-8583>

Grigorev A. S., <https://orcid.org/0000-0001-8730-7635>

РЕЗЮМЕ

Одним из актуальных вопросов ранней диагностики патологии печени является изучение микроциркуляции. Исследование проведено на 60 крысах обоего пола массой 120–270 г, разделенных на три возрастные группы. В первую группу вошло 20 крыс в возрасте 1 мес, во вторую – 20 крыс в возрасте 6–12 мес и в третью – 20 крыс в возрасте более 18–24 мес. Изучение микроциркуляции выполняли с помощью лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-02 под золетил-ксилазиновым наркозом на коже живота натощак и через 15 мин после перорального введения смеси Nutridrink (Nutricia) в соотношении 5 мг/кг массы животного. После нагрузочного теста показатель микроциркуляции в коже живота снизился во всех возрастных группах: на 10,41% ($R=0,77$) в I-й, на 14,27% ($R=0,67$) во II-й и на 13,51% ($R=0,76$) в III-й возрастной группе, что связано с увеличением притока крови к органам пищеварения и соответственно уменьшением кровотока в коже крыс. При этом показатель ϵ (флакс) увеличился на 27,06% ($R=0,73$) в I-й, на 19,25% ($R=0,67$) во II-й и на 3,40% ($R=0,27$) в III-й возрастной группе, что характеризует сохранение механизмов модуляции кожного кровотока во всех возрастных группах. Статистически значимой зависимости базовых показателей микроциркуляции в коже живота крыс от пола животных не выявлено. С увеличением возраста крыс показатели кожной микроциркуляции уменьшались. После пищевого нагрузочного теста отмечено статистически значимое снижение показателей микроциркуляции в коже крыс во всех возрастных группах с сохранением механизмов модуляции тканевого кровотока и усилением артериоло-венулярного шунтирования.

Ключевые слова: кожа живота, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

INDICATORS OF MICROCIRCULATION IN THE SKIN OF THE ABDOMEN OF RATS OF DIFFERENT GENDERS AND AGES DURING A FOOD LOAD TEST

Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Telia V. D., Grigorev A. S.

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

SUMMARY

One of the urgent issues of early diagnosis of liver pathology is the study of microcirculation. The study was conducted on 60 rats of both sexes weighing 120–270 g, divided into three age groups. The first group included 20 rats aged 1 month, the second - 20 rats aged 6–12 months and the third - 20 rats aged more than 18–24 months. Microcirculation was studied using a laser Doppler flowmeter LAKK-02 under zoletil-xylazine anesthesia on the skin of the abdomen on an empty stomach and 15 minutes after oral administration of a mixture of Nutridrink (Nutricia) in a ratio of 5 mg/kg of animal weight. After the exercise test, the microcirculation index in the abdominal skin decreased in all age groups: by 10.41% ($R=0.77$) in the I-th, by 14.27% ($R=0.67$) in the II-th and by 13.51% ($R=0.76$) in the III-th age group, which is associated with an increase in blood flow to the digestive organs and, accordingly, a decrease in blood flow in the skin of rats. At the same time, the index ϵ (flax) increased by 27.06% ($R=0.73$) in the I-th, by 19.25% ($R=0.67$) in the II-th and by 3.40% ($R=0.27$) in the III-th age group, which characterizes the preservation of the mechanisms of modulation of cutaneous blood flow in all age groups. There was no statistically significant dependence of the basic parameters of microcirculation in the skin of the abdomen of rats on the sex of the animals. With an increase in the age of rats, the indicators of skin microcirculation decreased. After the nutritional stress test, a statistically significant decrease in microcirculation parameters in the skin of rats was noted in all age groups with the preservation of the mechanisms of modulation of tissue blood flow and increased arteriolar-venular shunting.

Key words: abdominal skin, microcirculation, laser Doppler flowmetry.

Одним из актуальных вопросов современной диагностики ранних проявлений различных заболеваний и патологических состояний является оценка микроциркуляции [1; 2; 3]. При этом в качестве современного неинвазивного метода исследования кожной микроциркуляции у лабораторных животных может использоваться лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [4; 5]. Метод позволяет оценить состояние кровотока на капиллярном уровне, оказывающее непосредственное влияние на метаболические процессы в органах и тканях, в том числе первые маркеры старения, развития атеросклероза, метаболического синдрома и других состояний [1; 6].

В основе метода ЛДФ лежит измерение доплеровской компоненты в спектре отраженного лазерного сигнала, рассеянного на движущихся в тканях частицах, что дает уникальную возможность проведения оценки величины тканевой перфузии, т. е. объема протекающей крови (потока эритроцитов) в единицу времени через единицу массы тканей [1; 7].

Поскольку кожа является легко доступным объектом для оценки периферических микрососудов, полученные данные могут быть использованы в качестве суррогатного маркера системной микрососудистой дисфункции при различных заболеваниях, а также при исследовании возрастных изменений сердечно-сосудистой системы [8-11]. При этом остаются недостаточно изученными вопросы влияния пола, возраста и пищевой нагрузки на состояние кожной и органной микроциркуляции [1-7].

Цель настоящего исследования – изучить показатели микроциркуляции в коже живота крыс различного пола и возраста при пищевом нагрузочном тесте с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в виварии на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–270 г, разделенных на три возрастные группы. В первую группу вошло 20 крыс в возрасте 1 мес, во вторую – 20 крыс в возрасте 6-12 мес и в третью – 20 крыс в возрасте более 18-24 мес. Учитывая среднюю продолжительность жизни беспородных крыс в лабораторных условиях, возраст крыс в первой группе соответствовал юношескому возрасту у людей, во второй группе – зрелому возрасту, в третьей группе – пожилому возрасту. В каждой возрастной группе было поровну самцов и самок. Содержание крыс и уход за животными осуществляли в условиях вивария с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных», которые используются для

экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), «Принципов надлежащей лабораторной практики» (национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 1.08.2015г.), приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологических требований к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14) [12]. Эвтаназию животных осуществляли передозировкой зоветила.

Исследование микроциркуляции в коже животных проводили с помощью лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-02 (Россия) в условиях наркоза (зоветил 20-40 мг/кг массы, ксилазин 5-10 мг/кг массы внутривенно) в положении на спине через 10 мин после адаптации животного при температуре 20°C. Показатели кожной микроциркуляции определяли в области передней брюшной стенки животного. Шерсть на коже передней брюшной стенки предварительно сбривали. Показатели снимали в течение 5 мин до достижения устойчивого значения показателей. Записывали ЛДФ-грамму в течение 2 мин. С помощью программного обеспечения флоуметра получали базовые показатели микроциркуляции: среднее арифметическое показателя микроциркуляции (ПМ), среднее квадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (Kv) [1].

После определения базовых показателей микроциркуляции проводили анализ показателей амплитудно-частотного спектра микроциркуляции, отражающих вклад осцилляций кровотока (нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), показатель шунтирования (ПШ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ)). Указанные параметры были рассчитаны программным обеспечением флоуметра. Эффективность колебательных показателей выше, чем стационарных, для клинической, особенно ранней, диагностики при многих нозологических формах [7].

После записи показателей кровотока у интактных животных натошак последним *per os* с помощью изогнутой иглы вводили стандартный завтрак в виде смеси для энтерального питания Nutridrink (Nutricia). Препарат представляет собой стандартную полимерную сбалансированную смесь для энтерального питания, содержащую белки, жиры, углеводы, макро- и микроэлементы, калорийностью (500 ккал/100 г). Для этого в 100 мл теплой кипяченой воды разводили необходимое количество смеси в соотношении 5 мг/кг массы животного. Через 15 мин после введения смеси для энтерального питания вновь определяли показатели микроциркуля-

ции, так как на 15 мин исследования у людей и у крыс происходит максимальное повышение показателей портальной гемодинамики.

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии AXA003J115213FAACD-X, Statsoft.ru) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Определяли: среднюю арифметическую выборки (M); ошибку средней арифметической выборки (m); вероятность ошибки (P); квартиль – отношение медианы к максимальному и минимальному показателям выборки (δ), t-критерий Стьюдента. Характер распределения полученных данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. При распределении данных, отличном от нормального, в независимых выборках статистическую значимость различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Наличие связи между исследуемыми группами опре-

деляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В I возрастной группе ПМ после нагрузочного теста ($7,06 \pm 2,53$ мл/мин/100 г) уменьшился на 10,41% по сравнению с интактными животными ($7,88 \pm 3,06$ мл/мин/100 г) ($R=0,77$). Показатель σ увеличился соответственно на 27,06% ($R=0,73$). Показатель Kv после нагрузочного теста ($73,72 \pm 45,51$) уменьшился на 21,54% по сравнению с интактными животными ($93,96 \pm 72,30$) ($R=0,93$). Показатель НТ после нагрузочного теста ($0,87 \pm 0,34$) уменьшился на 9,38% по сравнению с интактными животными ($0,96 \pm 0,53$) ($R=0,80$). Показатель МТ уменьшился соответственно на 5,71% ($R=0,93$). Показатель ПШ увеличился на 87,93% ($R=0,16$), показатель ИЭМ – соответственно на 26,06% по сравнению с интактными животными ($R=0,57$) (табл. 1).

Таблица 1

Статистические критерии различий показателей микроциркуляции в коже живота крыс до и после нагрузочного теста

№ п/п	Статистические критерии (до и после нагрузки)	Показатели микроциркуляции						
		ПМ	σ	Kv	НТ	МТ	ПШ	ИЭМ
I возрастная группа								
1	t-критерий	1,99	1,82	0,11	0,14	1,28	1,14	0,78
2	P	0,08	0,10	0,87	0,85	0,22	0,23	0,56
3	t кр	2,02						
4	U-критерий	172	141	194	198	191	14	103
5	U кр	114-138						
6	R	0,77	0,73	0,93	0,80	0,93	0,16	0,57
II возрастная группа								
7	t-критерий	0,43	0,65	0,19	0,21	0,24	1,77	0,98
8	P	0,67	0,54	0,85	0,82	0,81	0,08	0,34
9	t кр	2,02						
10	U-критерий	152	147	165	211	203	33	85
11	U кр	114-138						
12	R	0,77	0,67	0,82	0,43	0,02	0,19	0,43
III возрастная группа								
13	t-критерий	0,44	0,11	0,25	1,13	1,62	0,35	0,98
14	P	0,66	0,91	0,75	0,24	0,11	0,69	0,34
15	t кр	2,02						
16	U-критерий	74	105	179	37	42	76	97
17	U кр	114-138						
18	R	0,76	0,27	0,64	0,30	0,01	0,53	0,35

Во II возрастной группе ПМ после нагрузочного теста ($6,01 \pm 1,23$ мл/мин/100 г) уменьшился на 14,27% по сравнению с интактными животными ($7,01 \pm 1,95$ мл/мин/100 г) ($R=0,77$). Показатель σ после нагрузочного теста ($8,52 \pm 2,50$) увеличился на 19,25% по сравнению с интактными животными ($6,88 \pm 1,99$) ($R=0,67$). Показатель K_v после нагрузочного теста ($47,24 \pm 14,36$) уменьшился на 9,07% по сравнению с интактными животными ($51,95 \pm 20,88$) ($R=0,82$). Показатель НТ увеличился соответственно на 3,90% ($R=0,43$), показатель МТ – на 10,67% ($R=0,02$), показатель ПШ – на 41,28% ($R=0,16$), показатель ИЭМ – на 20,86% ($R=0,57$) (табл. 1).

В III возрастной группе ПМ после нагрузочного теста ($4,16 \pm 0,86$ мл/мин/100 г) уменьшился на 13,51% по сравнению с интактными животными ($4,81 \pm 1,20$ мл/мин/100 г). ($R=0,76$). Показатель σ после нагрузочного теста ($6,47 \pm 1,25$) увеличился на 3,40% по сравнению с интактными животными ($6,25 \pm 1,49$) ($R=0,27$). Показатель K_v после нагрузочного теста ($38,61 \pm 14,08$) уменьшился на 2,20% по сравнению с интактными животными ($39,48 \pm 14,16$) ($R=0,64$). Показатель НТ увеличился соответственно на 23,29% ($R=0,30$), показатель МТ – на 23,68% ($R=0,01$), показатель ПШ – на 31,86% ($R=0,53$), показатель ИЭМ – на 22,02% ($R=0,35$) (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фундаментальной особенностью микроциркуляции является ее постоянная изменчивость, что проявляется в спонтанных колебаниях тканевого кровотока. ПМ (постоянная составляющая показателя микроциркуляции) – это средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени исследований или за выбранный временной интервал анализа ЛДФ-граммы. Колебания ПМ во времени представляют собой некую случайную функцию, в которой присутствуют разные гармонические составляющие [7]. После нагрузочного теста ПМ в коже живота животных снизился во всех возрастных группах: на 10,41% ($R=0,77$) в I, на 14,27% ($R=0,67$) во II и на 13,51% ($R=0,76$) в III возрастной группе. Уменьшение ПМ в коже, вероятно, связано с перераспределением кровотока в организме крыс после пищевой нагрузки – увеличением притока крови к органам пищеварения и соответственно уменьшением кровотока в коже.

Показатель σ после пищевой нагрузки увеличился во всех возрастных группах: на 27,06% ($R=0,73$) в I, на 19,25% ($R=0,67$) во II и на 3,40% ($R=0,27$) в III возрастной группе. По данным литературы, показатель σ ПМ (переменная составляющая показателя микроциркуляции, среднее

квадратичное отклонение, флакс) обусловлен факторами, влияющими на постоянство потока крови в микроциркуляторном русле, т. е. связана с обстоятельствами, изменяющими величину скорости и концентрации эритроцитов. Характер изменения величины σ ПМ определяется вариациями во времени как просветов сосудов, их внутренних параметров, которые контролируются активными механизмами, так и пассивными факторами [1]. Чем выше флакс, тем лучше функционируют механизмы модуляции тканевого кровотока. Снижение величины флакса обычно свидетельствует об угнетении активных вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока или преобладании в регуляции тонических симпатических влияний [7]. Учитывая увеличение показателя σ после пищевой нагрузки, вероятно, надо полагать, что механизмы модуляции кожного кровотока функционируют удовлетворительно во всех возрастных группах.

Коэффициент вариации (показатель K_v) уменьшился во всех возрастных группах: на 21,54% ($R=0,93$) в I, на 9,07% ($R=0,82$) во II и на 2,20% ($R=0,64$) в III возрастной группе. Этот показатель взаимосвязан с ПМ, его уменьшение косвенно связано со снижением перфузии в коже живота крыс после проведения пищевого нагрузочного теста.

Показатель НТ уменьшился на 9,38% ($R=0,80$) в I, увеличился на 3,90% ($R=0,74$) во II и на 23,29% ($R=0,30$) в III возрастной группе. Диагностическое значение нейрогенных колебаний (диапазон колебаний 0,02-0,052 Гц) заключается в возможности оценивать периферическое сопротивление артериол. Увеличение амплитуд нейрогенных колебаний является индикатором снижения сопротивления и возможного усиления кровотока по артериоло-венулярному шунту при повышении миогенного тонуса [1].

Показатель МТ уменьшился на 5,71% ($R=0,93$) в I, увеличился на 10,67% ($R=0,02$) во II и на 23,68% ($R=0,19$) в III возрастной группе. Диагностическое значение миогенных колебаний (диапазон колебаний 0,07-0,15 Гц) заключается в оценке состояния мышечного тонуса прекапилляров, регулирующего приток крови в нутритивное русло [1]. Вероятно, после пищевой нагрузки тонус прекапилляров повысился во всех возрастных группах.

Показатель ПШ увеличился во всех возрастных группах: на 87,93% ($R=0,16$) в I, на 41,28% ($R=0,16$) во II и на 31,86% ($R=0,53$) в III возрастной группе. Увеличение ПШ в коже после нагрузочного теста логично согласуется с уменьшением ПМ – перераспределением кровотока в пользу органов пищеварения за счет шунтирования крови в коже. В свою очередь, уменьшение

показателя НТ при отсутствии повышения МТ нельзя трактовать как снижение кровотока по артериоло-венулярному шунту. Вероятно, имеют место иные механизмы.

Показатель ИЭМ увеличился во всех возрастных группах: на 26,06% ($R=0,57$) в I, на 20,86% ($R=0,57$) во II и на 22,02% ($R=0,35$) в III возрастной группе. Так как показатель ИЭМ выражает соотношение активных и пассивных колебаний тканевого кровотока, увеличение его может быть связано с возрастанием роли активных факторов контроля микроциркуляции (эндотелиальный, миогенный и нейрогенный механизмы регуляции просвета сосудов и сосудистого тонуса).

По данным А. И. Крупаткина (2007), увеличение амплитуды пульсовой волны (диапазон колебаний 0,8-1,6 Гц) отражает усиление притока в микроциркуляторное русло артериальной крови. Возрастание амплитуды дыхательной волны (диапазон колебаний 0,15-0,4 Гц) одновременно с увеличением ПМ указывает на проявление застойных явлений в венулярном звене [7]. Но подобных изменений в нашем исследовании мы не наблюдали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования не выявлено статистически значимой зависимости базовых показателей микроциркуляции в коже живота крыс от пола животных. С увеличением возраста крыс показатели кожной микроциркуляции уменьшались. После пищевого нагрузочного теста в коже крыс отмечено статистически значимое снижение показателей микроциркуляции во всех возрастных группах с сохранением механизмов модуляции тканевого кровотока и

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под ред. Крупаткина А. И., Сидорова В. В. М.: Медицина; 2005.
2. Андреева И. В., Виноградов А. А., Жесткова Т. М., Калина Н. В., Симаков Р. Ю., Симакова Е. С., Григорьев А. С., Святывода Р. В. Современные возможности изучения гемодинамики в экспериментальных исследованиях. Дальневосточный медицинский журнал. 2019;2:54–58. doi:10.35177/1994-5191-2019-1-54-58.
3. Рогаткин Д. А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики in vivo. Медицинская физика. 2017;4:75–93.
4. Yuan X., Wu Q., Shang F., Li B., Liu M., Wang B., Sheng Y., Zhang H., Xiu R. A comparison of the

cutaneous microvascular properties of the spontaneously hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by spectral analysis of laser doppler. Clin Exp Hypertens. 2019;41(4):342–352. doi:10.1080/10641963.2018.1481424. Epub 2018 Jun 25.

5. Андреева И. В., Виноградов А. А., Жесткова Т. М., Калина Н. В., Симаков Р. Ю., Симакова Е. С., Григорьев А. С., Святывода Р. В. Сопоставительный анализ экспериментальных показателей внутрикожного напряжения кислорода с параметрами микроциркуляции. Якутский медицинский журнал. 2019;65(1):14–16. doi:10.25789/УМЖ.2019.65.04.

6. Суковатых Б. С., Фейзиев Э. Э., Суковатых М. Б. Влияние аутологичной фракции костного мозга и симвастатина на микроциркуляцию мышц голени при экспериментальной критической ишемии нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):65–69. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-2-65-69.

7. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия: международный опыт и распространенные ошибки. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007;6(1):90–92.

8. Дилеян Л. Р., Зарипова А. В., Бочарин И. В., Мартусевич А. К. Возраст-зависимые характеристики сердечного выброса в основных позных состояниях. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021;13(4):11–23. doi:10.12731/2658-6649-2021-13-4-11-23.

9. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):160–171. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.

10. Яскевич Р. А., Повshedная О. Н., Москаленко О. Л. Структурно-функциональное состояние миокарда и типы гемодинамики у мужчин с артериальной гипертензией различных конституциональных типов. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2020;12(4):84–103. doi:10.12731/2658-6649-2020-12-4-84-103.

11. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? Biomed Res Int. 2014;2014:598271. doi:10.1155/2014/598271.

12. Липатов В. А., Крюков А. А., Северинов Д. А., Саакян А. Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть 2. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019;27(1):80–92. doi:10.23888/PAVLOVJ201927180-92.

REFERENCES

1. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. Edited by Krupatkin A. I., Sidorov V. V. M.: Medicine; 2005.
2. Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Zhestkova T. M., Kalina N. V., Simakov R. Yu., Simakova E. S., Grigoriev A. S., Svyativoda R. V. Modern options of hemodynamics studies in experimental researches. Far Eastern Medical

- Journal. 2019;2:54-58. doi:10.35177/1994-5191-2019-1-54-58. (In Russ.).
3. Rogatkin D. A. Physical foundations of modern optical methods for studying microhemodynamics in vivo. *Medical physics*. 2017;4:75-93. (In Russ.).
 4. Yuan X., Wu Q., Shang F., Li B., Liu M., Wang B., Sheng Y., Zhang H., Xiu R. A comparison of the cutaneous microvascular properties of the spontaneously hypertensive and the Wistar-Kyoto rats by spectral analysis of laser doppler. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(4):342–352. doi:10.1080/10641963.2018.1481424. Epub 2018 Jun 25.
 5. Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Zhestkova T. M., Kalina N. V., Simakov R. Yu., Simakova E. S., Grigoriev A. S., Svyatovoda R. V. A comparative analysis of the experimental parameters of transcutaneous oxygen tension with the microcirculation parameters. *Yakut medical journal*. 2019;65(1):14-16. (In Russ.). doi:10.25789/YMJ.2019.65.04.
 6. Sukovatykh B. S., Feyziev E. E., Sukovatykh M. B. Influence of autologous bone marrow fraction and simvastatin on microcirculation of leg muscles in experimental critical ischemia of the lower limbs. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(2):65-67. (In Russ.). doi:10.24884/1682-6655-2021-20-2-65-69.
 7. Krupatkin A. I. Laser Doppler flowmetry: international experience and common mistakes. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2007;6(1):90-92. (In Russ.).
 8. Dilenyan L. R., Zaripova A. V., Bocharin I. V., Martusevich A. K. Age-dependent characteristics of cardiac output in basic postural states. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2021;13(4):11–23. (In Russ.). doi:10.12731/2658-6649-2021-13-4-11-23.
 9. Troitskaya E. A., Velmakin S. V., Kobalava Z. D. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension*, 2017;23(2):160–171. (In Russ.). doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.
 10. Yaskevich R. A., Povshednaya O. N., Moskalenko O. L. Structural and functional state of the myocardial and types of hemodynamics in men with arterial hypertension of different constitutional types. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2020;12(4):84–103. (In Russ.). doi:10.12731/2658-6649-2020-12-4-84-103.
 11. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? *Biomed Res Int*. 2014;2014:598271. doi:10.1155/2014/598271.
 12. Lipatov V. A., Kryukov A. A., Severinov D. A., Saakyan A. R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research of the conduct // I.P. Pavlov Russian medical biological herald. 2019;27(1):80–92. doi:10.23888/PAVLOVJ201927180-92. (In Russ.).

УДК: 615.272.4:577.11:543.215:612.172:599.323.4

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-1-21-26

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И ЭНЕРГОЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТА КАТИОНОВ В МИОКАРДЕ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ СИМВАСТАТИНА

Белусова Е. С.

Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, 344022, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Белусова Елена Сергеевна, к.б.н., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава Рос-сии, e-mail: belousova_es@rostgmu.ru

For correspondence: Belousova Elena Sergeevna, Department of pharmaceutical chemistry and pharmacognosy, Federal State Budget Educational Institution of Higher-Education of Ros-tov State Medical University Ministry of Health protection of Russia, e-mail: bel-ousova_es@rostgmu.ru

Information about autor:

Belousova E. S., [http:// orchid.org: 0000-0001-8703-4032](http://orchid.org:0000-0001-8703-4032)

РЕЗЮМЕ

Цель работы - анализ изменений показателей, характеризующих углеводно-энергетический обмен и мембранный транспорт катионов в миокарде крыс, получавших симвастатин. Исследование проводили на беспородных крысах-самцах: контрольная группа – 35 intactных крыс; группа 1 – 35 крыс, которым в течение 2-х месяцев вводили симвастатин; группа 2 – 35 крыс с алиментарной гиперхолестеринемией; группа 3 – 35 крыс с алиментарной гиперхолестеринемией, которым в течение 2-х месяцев вводили симвастатин. В миокарде крыс определяли содержание пирувата и лактата, активность дегидрогеназ цикла Кребса, цитохромоксидазы и мембранных АТФ-аз. После введения intactным крысам симвастатина выявлены накопление лактата, снижение активности СДГ, повышение активности α -КГ-ДГ, ПВК-ДГ и ЦХО, что характерно для гипоксического повреждения миокарда. Определение активности мембранных АТФ-аз выявило незначительные изменения: повышение активности в присутствии ионов Mg^{2+} . В условиях моделирования алиментарной гиперхолестеринемии введение симвастатина животным с способствовало снижению повышенной концентрации ПВК и лактата, но не приводило к стабилизации активности ферментов цикла Кребса. Динамика активности мембранных АТФ-аз после введения симвастатина имеет положительную направленность, но сохраняет признаки глубоких патобioхимических нарушений, лежащих в основе нарушения функционального состояния кардиомиоцитов.

Ключевые слова: симвастатин, миокард, гипоксия, энергетический обмен.

SOME FEATURES OF CHANGES IN CARBOHYDRATE-ENERGY EXCHANGE AND ENERGY-DEPENDENT TRANSPORT OF CATIONS IN THE MYOCARDIAL OF RATS AFTER THE INJECTION OF SIMVASTATIN

Belousova E. S.

Rostov State Medical University Ministry, Rostov-on-Dod, Russia

SUMMARY

The aim of the work was to analyze changes in parameters characterizing carbohydrate-energy metabolism and membrane transport of cations in the myocardium of rats treated with simvastatin. The study was carried out on out-bred male rats: control group - 35 intact rats; group 1 - 35 rats treated with simvastatin for 2 months; group 2 - 35 rats with alimentary hypercholesterolemia; group 3 - 35 rats with alimentary hypercholesterolemia, which were administered simvastatin for 2 months. In the myocardium of rats, the content of pyruvate and lactate, the activity of dehydrogenases of the Krebs cycle, cytochrome oxidase, and membrane ATPases were determined. After the administration of simvastatin to intact rats, accumulation of lactate, a decrease in SDH activity, and an increase in the activity of α -CG-DH, PVA-DH and CCO were revealed, which is characteristic of hypoxic myocardial damage. Determination of the activity of membrane ATPases revealed minor changes: an increase in activity in the presence of Mg^{2+} ions. Under conditions of modeling alimentary hypercholesterolemia, the administration of simvastatin to animals with contributed to a decrease in elevated concentrations of PVA and lactate, but did not lead to stabilization of the activity of Krebs cycle enzymes. The dynamics of the activity of membrane ATPases after the administration of simvastatin has a positive direction, but retains signs of deep pathobiochemical disorders that underlie the violation of the functional state of cardiomyocytes. Disorders underlying the violation of the structural and functional state of cardiomyocytes.

Key words: simvastatine, myocard, hypoxia, energy exchange.

Статины – группа гиполипидемических препаратов, эффективно снижающих уровень холестерина, замедляющих прогрессирование атеросклероза, снижающих риск развития осложнений

сердечно-сосудистых заболеваний, обладающих рядом плейотропных (нелипидных) эффектов [1].

Несмотря на хорошую переносимость, длительное применение статинов, особенно в высо-

ких дозах, в ряде случаев ассоциируется с развитием мио- и гепатотоксичности [2]. Несмотря на значительное количество экспериментальных и клинических исследований, механизмы развития миотоксического эффекта до конца не изучены. Существует мнение, что одним из основных патогенетических механизмов статиновой миопатии является нарушение тканевого дыхания, с последующим развитием митохондриальной дисфункции и активацией апоптоза [3].

В специализированной литературе встречаются лишь единичные работы, посвящённые изучению изменений сократительной активности и антиоксидантных процессов в миокарде при введении животным статинов [4]. В экспериментальном исследовании Okuyama H. et al. показано, что статины могут вызывать кардиомиопатию. Развитие кардиомиопатии авторы связывают с нарушением синтеза селенсодержащих белков, таких как глутатионпероксидаза, и развитием окислительного стресса [5].

Целью исследования явился анализ изменений углеводно-энергетического обмена и активности мембранных АТФ-аз в миокарде крыс при введении симвастатина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили с использованием 140 беспородных крыс-самцов (возраст 12-14 месяцев, масса 300-350 г). Животных содержали в соответствии с правилами СП 2.2.1.3218-14 "Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)" от 29.08.2014. Работа одобрена на заседании локального этического комитета ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол №21/15 от 10.12.2015 г.).

На первой стадии эксперимента в исследование были включены 35 крыс, которым на протяжении 2-х месяцев один раз в сутки вводили симвастатин (Zocor, 20 мг) через пищеводный зонд в виде водной суспензии из расчёта 0,012 г/ кг массы животного (1 группа).

На второй стадии эксперимента крыс в течение 3х месяцев содержали на рационе, содержащем повышенное количество животных жиров (топлённое сливочное масло) и легко усваиваемых углеводов (тростниковый сахар, манная крупа). Через 3 и месяца крыс разделили на группы: группа 2 – 35 крыс, которые получали только экспериментальный рацион; группа 3 – 35 крыс, которые получали 2-х месяца симвастатин (Zocor, 20 мг) по 0,012 г/ кг массы животного один раз в сутки. Симвастатин вводили в виде водной суспензии через пищеводный зонд,

что приводило к развитию у животных лекарственной миопатии [6]. Выведение животных из эксперимента проводили с использованием декапитации.

В качестве группы контроля были взяты интактные крысы, которые получали стандартный рацион вивария и ежедневно 2 мл очищенной воды через пищеводный зонд.

Динамику холестерина обмена определяли по изменению содержания холестерина (ХС) в сыворотке крови на биохимическом анализаторе Bayer Express Plus (Германия).

Для исследования брали миокард животного. Уровень пировиноградной кислоты (пируват) определяли по реакции образования окрашенного соединения при взаимодействии с 2,4-динитрофенилгидрозином [7]. Содержание молочной кислоты проводили и по реакции уксусного альдегида, образующегося из молочной кислоты в присутствии минеральных кислот (серной и фосфорной) и ионов Cu^{2+} , с параоксидифенилом [8]. Активность Na^+/K^+ - АТФ-азы в присутствии ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} - зависимой определяли по цветной реакции с молибдатом аммония и аскорбиновой кислотой, в которую вступают неорганические фосфаты, образующиеся при расщеплении органических фосфорсодержащих соединений [9].

Митохондрии выделяли после гомогенизации в солевом растворе (0,15 М КСl и 10 мМ трис-НСl) методом дифференциального центрифугирования. Для удаления ядерной фракции гомогенаты центрифугировали 15 мин при 640 g. Митохондриальную фракцию отделяли в течение 25 мин при 20 000 g с двукратным промыванием средой выделения. В полученном центрифугате определяли активность пируватдегидрогеназы (пируват ДГ), α -кетоглутаратдегидрогеназы (α -кетоглутарат ДГ), сукцинатдегидрогеназы (сукцинат ДГ) спектрофотометрическим методом. В основе метода лежит реакция в модельной системе со специфическим субстратом (пируват Na, α -кетоглутарат, сукцинат), основанная на восстановлении тетразолия нитросинего [10]. Определение активности цитохромоксидазы проводили по цветной реакции с парадинитродифениламином [11].

Результаты эксперимента статистически обрабатывали с использованием программного пакета STATISTICA 10.0. Достоверность отличий проводили после проверки на подчинение нормальному закону распределения. В тех случаях, когда две сравниваемые выборки соответствовали нормальному закону распределения, для сравнительного анализа применяли параметрический критерий Стьюдента. В тех случаях, когда хотя бы одна из двух анализируемых вы-

борок не подчинялась нормальному закону распределения, сравнительный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически достоверными считали те отличия, которые соответствовали ошибке вероятности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первой стадии эксперимента установили, что введение интактным крысам симвастина (1 группа) способствовало значительному увеличению в миокарде концентрации молочной

кислоты – на 136,6% ($p < 0,0001$), концентрация пирувата соответствовала группе контроля (табл. 1).

При определении активности ферментов цикла Кребса в миокарде крыс 1ой группы были получены следующие результаты: активность цитохромоксидазы была выше на 58,3% ($p < 0,0001$), пируватДГ на 55,8% ($p < 0,0001$), α -кетоглутаратДГ на 15,2% ($p < 0,001$) при сравнении с группой контроля. Активность сукцинатДГ была ниже на 12,2% ($p < 0,0001$) при сравнении с группой контроля.

Таблица 1

Показатели углеводно-энергетического обмена в сердечной мышце крыс

Показатель	Группа контроля	1 группа	2 группа	3 группа
Пируват [мкМ/мг белка]	0,7 ± 0,1 0,72 [0,9; 0,8]	0,7 ± 0,08	1,6 [1,6; 1,8]*	0,8 [0,7; 0,8]**
Молочная кислота [мкМ/мг белка]	2,9 [2,2; 3]	6,3 [6,2; 6,3]*	5,2 [5,1; 5,2]*	4,4 [4,1; 4,4]**, *
Сукцинат ДГ [мкМ/мг белка]	10,1 [9,8; 10,5]	8,1 [8,1; 9,7]*	8,8 [8,5; 9,3]*	4,89 [4,3; 5,3]**, *
Цитохромоксидаза [нМ/мг белка]	0,012 ± 0,001 0,01 [0,011; 0,012]	0,02 ± 0,002*	0,009 [0,009; 0,001] *	[0,007; 0,008] **, *
α -кетоглутарат ДГ [мкМ/мг белка]	2,2 [2,1; 2,4]	2,6 [2,4; 2,6]*	4,0 [3,6; 4,3]*	2,4 [2,4; 2,6]**, *
Пируват ДГ [мкМ/мг белка]	1,6 ± 0,3 1,4 [1,4; 1,9]	2,4 ± 0,14*	2,9 [2,6; 3,2]*	5,5 [5,2; 5,8]**, *

Примечание: * – достоверно при сравнении с группой контроля; ** – достоверно при сравнении со 2-й группой.

Таблица 2

Активность мембранных АТФ-аз в сердечной мышце крыс

Показатель	Группа контроля	1 группа	2 группа	3 группа
Общая АТФ-аза [мкМ/мг белка]	0,008 ± 0,0005 0,008 [0,008; 0,009]	0,008 ± 0,0003	0,0045 [0,0042; 0,005]*	0,006 [0,0055; 0,0063]**, *
Ca ²⁺ АТФ-аза [мкМ/мг белка]	0,006 ± 0,0005 0,006 [0,0058; 0,0062]	0,006 ± 0,0002	0,0046 [0,0045; 0,0048]*	0,002 [0,002; 0,0024]**, *
Mg ²⁺ АТФ-аза [мкМ/мг белка]	0,008 ± 0,0006 0,008 [0,0074; 0,0086]	0,009 ± 0,0001*	0,006 [0,0058; 0,0062]*	0,007 [0,0068; 0,0073]**, *

Примечание: * – достоверно при сравнении с группой контроля; ** – достоверно при сравнении с 2-й группой.

В миокарде животных 1ой группы было установлено только повышение активности Mg²⁺ АТФ-азы на 12,5% ($p < 0,0001$) при сравнении с группой контроля. Других достоверных изменений активности АТФ-аз не выявлено.

В миокарде животных с моделируемой алиментарной гиперхолестеринемией (груп-

па 2) содержание пирувата была увеличено на 131,5% ($p < 0,0001$), молочной кислоты на 94,7% ($p < 0,0001$) по отношению к группе контроля, что отражает гипоксическую перестройку метаболизма в сердечной мышце у крыс. Было установлено повышение активности пируватДГ на 89,1% ($p < 0,0001$), α -кетоглутаратДГ на 72,18%

($p < 0,0001$), снижение активности сукцинатДГ на 12,75% ($p < 0,0001$) и цитохромоксидазы на 25% ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой.

Активность всех определяемых АТФ-аз у животных группы 2 была снижена по сравнению с контролем: общая АТФ-аза на 50% ($p < 0,0001$), Ca^{2+} АТФ-аза на 23,33% ($p < 0,0001$), Mg^{2+} АТФ-аза на 25% ($p < 0,0001$).

После введения животным с гиперхолестеринемией симвастатина (группа 3) было установлено снижение уровня пирувата на 55,62% ($p < 0,0001$) и молочной кислоты на 14,9% ($p < 0,0001$) относительно группы 2. При сравнении со значениями группы контроля содержание пирувата достоверно не отличалось, содержание молочной кислоты оставалось увеличенным на 65,65% ($p < 0,0001$).

Активность субстратных дегидрогеназ характеризовалась разнонаправленными изменениями, как относительно группы сравнения, так и контрольной группы. После введения симвастатина нами установлено значительное увеличение активности пируватДГ на 85,42% ($p < 0,0001$), активность остальных дегидрогеназ снизилась: α -кетоглутаратДГ на 36,36% ($p < 0,0001$), сукцинатДГ на 45,73% ($p < 0,0001$), цитохромоксидазы на 13% ($p < 0,0001$) относительно группы 2. При сравнении с показателями контрольной группы активность пируватДГ оставалась увеличенной на 250,64% ($p < 0,0001$), α -кетоглутаратДГ достоверных отличий не имела, активность сукцинатДГ и цитохромоксидазы была ниже соответственно на 52,65% ($p < 0,0001$) и 35% ($p < 0,0001$).

В миокарде крыс группы 2 было установлено повышение активности общей АТФ-азы на 50% ($p < 0,0001$) и Mg^{2+} АТФ-азы на 18,33% ($p < 0,0001$), снижение Ca^{2+} АТФ-азы на 52,17% ($p < 0,0001$) по отношению к группе 2. По отношению к группе контроля активность всех АТФ-аз была снижена: общей АТФ-азы на 25% ($p < 0,0001$), Ca^{2+} АТФ-азы на 63,33% ($p < 0,0001$), Mg^{2+} АТФ-азы на 11,25% ($p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения показателей углеводного обмена в миокарде у интактных животных после введения симвастатина (группа 1) имеют признаки гипоксического поражения клетки. Обращает внимание значительное увеличение уровня лактата и разнонаправленные изменения активности ферментов цикла Кребса. С одной стороны, сохранение физиологического уровня ПВК и повышение активности НАД-зависимых дегидрогеназ свидетельствуют о сохранении высокой скорости аэробного окисления. С другой сторо-

ны, разно-направленные изменения активности СДГ и ЦХО - так называемые «метаболические ножницы» - также характерны для гипоксического статуса клетки. Активность АТФ-аз у животных данной группы претерпела не значительные изменения.

В миокарде животных с моделируемой эссенциальной гиперхолестеринемией (группа 2) выявили значительное увеличение уровня ПВК и лактата, повышение активности ПДГ и α -КГ-ДГ на фоне угнетения активности СДГ и ЦХО. Согласно данным литературы даже двухнедельная гиперхолестеринемия сопровождается дислипидемической модификацией мембран, изменением ультраструктуры клетки и усилением катаболических процессов в кардиомиоцитах, характерной особенностью которых является повышение активности НАД-зависимых дегидрогеназ, снижение активности СДГ и ЦХО [12], что согласуется с полученными нами данными.

В миокарде животных группы 2 выявили снижение АТФ-азной активности. В ранее проведенных исследованиях нами установлено, что эссенциальная гиперхолестеринемия сопровождается нарушением процессов антиоксидантной защиты в эритроцитах и скелетных мышцах [13-15]. Кроме того, в литературе имеются сведения, что содержание животных на высокожировом рационе сопровождается многократным увеличением уровня продуктов окислительного распада макромолекул и снижением активности антиоксидантных ферментов [16]. Это приводит к деградации клеточных мембран, снижению их селективности, нарушению работы мембранных транспортных систем, дисбалансу биологически важных ионов внутри клетки [17].

В условиях моделируемой эссенциальной гиперхолестеринемии после введения симвастатина (группа 3) в миокарде наблюдали тенденцию к нормализации внутриклеточных процессов энергетического обмена, о чём свидетельствует уменьшение выраженности лактоацидоза и снижение уровня ПВК до показателя контрольной группы. Снижение повышенной концентрации ПВК может быть обусловлено активацией процесса окислительного декарбонирования с участием ПДГ. Сохранение повышенного уровня лактата, с одной стороны, можно рассматривать как повреждающий фактор, обуславливающий закисление внутриклеточной среды, нарушение функционирования большинства регуляторных ферментов, разобщение интегративных путей метаболизма. С другой стороны, накопление лактата в нашем эксперименте наблюдали независимо от исходного функционального состояния животных. Согласно современным представлениям

в миокарде повышение уровня лактата можно рассматривать как адаптивный механизм, направленный на перераспределение энергетических субстратов и переход на избирательный «углеводный» метаболизм, что способствует улучшению взаимосвязи между количеством потребляемого кислорода и механической работой сердца [18].

В тоже время разнонаправленные изменения субстратных дегидрогеназ свидетельствуют о напряжении защитных механизмов и могут стать причиной постепенного истощения адаптивного потенциала кардиомиоцитов. Особенно обращает внимание последовательное снижение активности СДГ, поскольку в условиях адаптации к гипоксии именно ФАД-зависимый участок дыхательной цепи обеспечивает поддержание энергетического статуса клетки.

Динамика активности мембранных АТФ-аз после введения симвастатина также имеет положительные черты – тенденция к нормализации общей активности АТФ-аз и АТФ-азы Mg^{2+} , но имеет признаки патобиохимических нарушений – прогрессирующее снижение АТФ-азы Ca^{2+} , что лежит в основе нарушения функционального состояния кардиомиоцитов. Поскольку нарушение гомеостаза ионов Ca^{2+} является одним из универсальных патобиохимических внутриклеточных механизмов повреждения, то выявленные изменения отражают повреждающее действие симвастатина на миокард [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миокард, наряду со скелетными мышцами, является органом-мишенью токсического действия статинов. Одним из механизмов повреждения миокарда при длительном введении симвастатина является гипоксия, характеризующаяся развитием лактоацидоза, нарушением биоэнергетических процессов и активного транспорта важнейших катионов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ. Исследование соответствует этическим принципам, которые были приняты на Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принята 18.03.1986 г.; подтверждена 15.06.2006 г.), и одобрена на заседании локального этического комитета ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол №21/15 от 10.12.2015 г.).

Конфликт интересов. Конфликта интересов отсутствует.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Ю. А. Эффективность терапии статинами. Атмосфера. Новости кардиологии. 2009;1:3-12.
2. Bellosta A., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. Expert Opinion on Drug Safety. 2018;17(1); 25-37. doi: 10.1080/14740338.2018.1394455.
3. Broniarek I., Jarmuszkiewicz W. Statyny a mitochondria. Postepy Biochemii. 2016;62(2):77-84.
4. Лакомкин В. Л., Капелько В. И., Ланкин В. З., Коновалова Г. Г., Каминный А.И. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Влияние ингибитора β -гидрокси- β -метилглутарил-коэнзим А-редуктазы аторвастатина на сократимость изолированного сердца в норме и при окислительном стрессе. 2007;143(4):383-385.
5. Langsjoen P.H., Hamazaki H., Ogushi Y., Hama R., Kobayashi T., Uchino H. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2015; 8(2): 189-199. doi: 10.1586/17512433.2015.1011125.
6. Патент РФ на изобретение №2632624. Оpubл.06.10.2017 в Бюл.№28. Белоусова Е. С., Микашинович З. И., Саркисян О. Г., Вихлянцев И. М., Виноградова Е. В. Способ моделирования миопатии.
7. Справочник по биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Под ред. Камышников В.С. М.: «МЕДпресс-информ»; 2004
8. Справочник по лабораторным методам исследований. Под ред. Даниловой Л.А. СПб.: Питер; 2003.
9. Методы биохимических исследований (липидный и углеводный обмен). ред. М.И. Прохорова. Л.: Изд-во Ленинградского университета; 1982.
10. Кривченкова Р.С. Современные методы в биохимии М.: Медицина; 1977.
11. Nordmann I. N. Determination the activiti dehydrogenasique des mitochondries a 1-acid-dichloride-2,3,5-triphenyl-tetrazolium. Bulletin de la Société de chimie biologique. 1957;33;189-197.
12. Благодаров В. Н., Данилишина М. В., Лагода Н. Н., Рудницкая О. Г., Иванова М. Д. Цитохимические аспекты энергетического дефицита миокарда в условиях атерогенной дислипидемии. Світ медицини та біології. 2011;4:20-23.
13. Белоусова Е. С., Микашинович З. И., Коваленко Т. Д. Признаки риска развития миопатии, вызванной длительным приёмом симвастатина (зокора). Фундаментальные исследования. 2014;5:1197-1200.
14. Микашинович З. И., Белоусова Е. С., Виноградова Е. В. Влияние симвастатина (зокора) на кислород-зависимые процессы в мышечной ткани и эритроцитах животных с гиперхолестеринемией. Acta biomedica scientifica. 2019;4(3):110-116.
15. Микашинович З. И., Белоусова Е.С. Биохимические изменения в эритроцитах как молекулярный

индикатор клеточного повреждения при длительном введении симвастатина. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2016;2:12-125.

16. Кравченко Л. В., Аксёнов И. В., Трусов Н. В., Гусева Г. В., Авреньева Л. И. Влияние количества жира в рационе на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс. Вопросы питания. 2012;81(1);24-28.

17. Ходос М. Я., Казаков Я. Е., Видревич М. Б., Брайнина Х. З. Окислительный стресс и его роль в патогенезе. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017;14(4);381-398.

18. Устьянцева И. М., Хохлова О. И. Новые представления о роли лактата при шоке (обзор литературы). Политравма. 2009;2;70-73.

19. Шемарова И. В., Коротков С. М., Нестеров В. П. Ca^{2+} -зависимые мито-хондриальные механизмы кардиопротекции. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2020;56(4);272-284.

REFERENCES

1. Karpov Yu. A. Effectiveness of statin therapy. Atmosphere. Cardiology news. 2009; 1:3-12. (In Russ.).

2. Bellosto A., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. Expert Opinion on Drug Safety. 2018;17(1);25-37. doi: 10.1080/14740338.2018.1394455.

3. Broniarek I., Jarmuszkiewicz W. Statyny a mitochondria. Postepy Biochemii. 2016; 62(2):77-84.

4. Lakomkin V. L., Kapelko V. I., Lankin V. Z., Konovalova G. G., Kaminny A. I. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. Effect of β -hydroxy- β -methylglutaryl-coenzyme A-reductase inhibitor atorvastatin on contractility of an isolated heart in normal conditions and under oxidative stress. 2007;143(4):383-385. (In Russ.).

5. Okuyama H., Langsjoen P. H., Hamazaki H., Ogushi Y., Hama R., Kobayashi T., Uchino H. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2015;8(2):189-199. doi: 10.1586/17512433.2015.1011125.

6. Patent No. 2632624. RU. Publ. 06.10.2017. Bul. No. 28. Belousova E. S., Mikashinovich Z. I., Sarkisyan O. G., Vikhlyantsev I. M., Vinogradova E. V. A method for modeling myopathy. Available at: https://i.moscow/patents/RU2632624C1_20171006. Accessed 08.17.2021. (In Russ.).

7. Handbook of biochemical research and laboratory diagnostics. Ed. Kamyshnikova V. S. M.: «MEDpress-inform»; 2004. (In Russ.).

8. Handbook of laboratory research methods. Ed. Danilova L.A. SPb.: Peter; 2003. (In Russ.).

9. Methods of biochemical research (lipid and carbohydrate metabolism). ed. M. I. Prokhorov. L.: Publishing house of the Leningrad University; 1982. (In Russ.).

10. Krivchenkova R. S. Modern methods in biochemistry M.: Medicine; 1977. (In Russ.).

11. Nordmann I. N. Determination the activiti dehydrogenasiqne des mitochondries a 1-acid-dichloride-2,3,5-triphenyl-tetrazolium. Bulletin de la Société de chimie biologique. 1957;33;189-197.

12. Blagodarov V. N., Danilishina M. V., Lagoda N. N., Rudnitskaya O. G., Ivanova M. D. Cytochemical aspects of myocardial energy deficit in conditions of atherogenic dyslipidemia. Svit medicine and biology. 2011;4:20-23. (In Russ.).

13. Belousova E. S., Mikashinovich Z. I., Kovalenko T. D. Signs of the risk of developing myopathy caused by long-term use of simvastatin (Zokora). Basic research. 2014; 5:1197-1200. (In Russ.).

14. Mikashinovich Z. I., Belousova E. S., Vinogradova E. V. The effect of simvastatin (zokor) on oxygen-dependent processes in muscle tissue and erythrocytes of animals with hypercholesterolemia. Acta biomedica scientifica. 2019;4(3):110-116. (In Russ.).

15. Mikashinovich Z. I., Belousova E.S. Biochemical changes in erythrocytes as a molecular indicator of cellular damage after prolonged administration of simvastatin. Cell technologies in biology and medicine. 2016;2:12-125. (In Russ.).

16. Kravchenko L.V., Aksenov I. V., Trusov N. V., Guseva G. V., Avrenyeva L. I. Influence of the amount of fat in the diet on the activity of enzymes of xenobiotic metabolism and antioxidant defense in rats. Nutrition issues. 2012;81(1);24-28. (In Russ.).

17. Khodos M. Ya., Kazakov Ya. E., Vidrevich M. B., Brainina Kh. Z. Ходос М. Я., Казаков Я. Е., Видревич М. Б., Брайнина Х. З. Oxidative stress and its role in pathogene-sis. Bulletin of the Ural Medical Science. 2017;14(4);381-398. (In Russ.).

18. Ustyantseva I., Khokhlova O.I. Хохлова О.И. New ideas about the role of lactate in shock (literature review). Polytrauma. 2009;2;70-73. (In Russ.).

19. Shemarova I. V., Korotkov S. M., Nesterov V. P. Ca^{2+} -dependent mitochondrial mechanisms of cardioprotection. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2020; 56 (4); 272-284. (In Russ.).

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БОЛЕВОМ СТРЕССЕ

Котиева И. М., Каплиев А. В., Гулян М. В., Старостин С. И.

Кафедра патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, переулок Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, e-mail: kukulik70@mail.ru

For correspondence: Inga M. Kotieva, MD, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, e-mail: kukulik70@mail.ru

Information about authors:

Kotieva I. M., <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

Kapliev A. V., <https://orcid.org/0000-0003-4245-4556>

Gulyan M. V., <https://orcid.org/0000-0001-6023-8916>

Starostin S. I., <https://orcid.org/0000-0001-8820-0311>

РЕЗЮМЕ

В аспекте современной медицины и патофизиологии не подлежит сомнению дальнейшее изучение факторов и механизмов развития такой тяжелой патологии, сопровождающей различные заболевания и являющейся в том числе и самостоятельной болезнью, как хроническая боль. В этом ключе особое место занимает достаточно неизученное звено в цепи патогенетических явлений при пролонгированном болевом стрессе – изменение цитокинового профиля. Цитокины – регуляторные белки, сопряженные с активацией иммунной системы. Тем более значимый интерес представляют исследования их регуляторных взаимодействий в различные периоды развития хронического болевого синдрома, который по своей сути представляет тяжелый хронический стрессогенный фактор, вовлекающий в свое развитие все системы организма во главе с центральной нервной и иммунной системой. Изменения параметров неспецифического гуморального иммунного ответа в ходе болевого процесса в виде качественно-количественного дисбаланса в цитокиновом профиле крови могут включаться в патогенез дисрегуляторных расстройств при хронической боли, формируя на ранних этапах эффект «мобилизации» провоспалительного компонента с последующим истощением адаптивно-иммунных резервных механизмов регуляции.

Ключевые слова: хроническая боль, цитокины, дисрегуляторные факторы, цитокиновый профиль, стресс.

DYNAMIC CHANGES IN THE CYTOKINE BALANCE IN THE BLOOD OF RATS WITH CHRONIC PAIN STRESS

Kotieva I. M., Kapliev A. V., Gulyan M. V., Starostin S. I.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

In the aspect of modern medicine and pathophysiology, further study of the factors and mechanisms of the development of such a severe pathology accompanying various diseases and which, among other things, is an independent disease such as chronic pain, is beyond doubt. In this case, a rather unexplored link in the chain of pathogenetic phenomena in prolonged pain stress - changes in the cytokine profile occupy a special place. Cytokines are regulatory proteins associated with the activation of the immune system. More significant is the study of their regulatory interactions at different periods of the development of chronic pain syndrome, which in its essence is a severe chronic stressor factor involving all body systems in its development, headed by the central nervous and immune systems. Changes in the parameters of the nonspecific humoral immune response during the pain process in the form of a qualitative and quantitative imbalance in the cytokine profile of the blood can be involved in the pathogenesis of dysregulatory disorders in chronic pain, forming at the early stages the effect of «mobilizing» the pro-inflammatory component with subsequent depletion of adaptive-immune reserve regulation mechanisms.

Key words: chronic pain, cytokines, dysregulatory factors, cytokine profile, stress.

Хроническая боль – одно из самых распространенных патологических состояний, встречающихся в практике врача любой специальности. Одним из важнейших звеньев патогенеза хронического болевого синдрома любой этиологии в

настоящее время принято считать образование патологической алгической системы, формирующейся на основе доминантного очага гиперактивных нейронов, который характеризуется стойкостью возбуждения и повреждением ре-

акции индуцированного торможения [1]. Ведущими механизмами функционирования данной алгической системы принято считать процессы разбалансированности функциональных систем и их саморегуляции на нейро-эндокринном уровне [2], что приводит к изменениям гормонального баланса, а также нейромедиаторного статуса. При этом видоизменяются все биохимические процессы в ЦНС, что приводит к нарушениям вегетативной и нейроэндокринной регуляции [3].

Процессы, способствующие хронизации боли условно можно разделить на три этапа. Первый этап – сенситизация и повреждение ноцицепторов, второй – нарушение центральных процессов синаптической передачи, третий – изменение функций и структуры мозга, вызванные хронической болью [4]. На периферии, помимо брадикинина, простагландинов, лейкотриенов, серотонина, гистамина [4; 5], роль которых достаточно изучена, особый интерес представляют провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , ИЛ-1 β (интерлейкин-1 β), хемокины и др. Однако, центральная сенситизация также дополняет и берет на себя вторичную роль доминантного механизма в формировании хронической боли. Так, на нашей кафедре исследованы изменения моноаминергического фона структур диэнцефальной области в динамике развития хронического нейрогенного болевого синдрома [6]. Механизм центральной сенситизации сложен и многогранен [7]. Но последние исследования показывают участие в этом процессе астроглии, которая, выполняя сложнейшие функции в ЦНС, начинает продуцировать те же цитокины, оказывая регуляторно-активное и трофическое действие на нейроны, поддерживая их гипервозбудимость [8; 9]. Активация тормозной антиноцицептивной системы при этом может спровоцировать гипералгезию за счет изменения медиаторной активности в ЦНС, вызвав возникновение патологической алгической системы. Функциональным субстратом возникновения и пролонгирования гипералгезии являются процессы нейрогуморальной дисрегуляции в ЦНС (центральная нервная система) и, в частности, на уровне её адренергических ноци- и антиноцицептивных механизмов [6]. В последнее время большой интерес вызывают исследования роли цитокинов – универсальных полифункциональных биорегуляторов, «сигнальных» белков в контроле болевой чувствительности [4]. Очевиден широкий диапазон их эффектов в отношении формирования острого и хронического болевого процесса через механизмы центральной и периферической сенситизации нейрональных структур, цитокинетические и цитогуморальные

компоненты воспалительной реакции, модуляцию активности ЦНС и САС (симпато-адреналовая система) [10]. В свете этих данных, изучение особенностей дисбаланса в «сети» гуморально-активных пептидов при болевых синдромах разной этиологии является актуальным и перспективным как в плане общей теории патогенеза боли, так и в плане поиска новых методов эффективной аналгезии. Дезактивация иммунной системы, к которой приводит хронический аллогенный стресс, также способствует активации дендритных клеток – продуцентов различных цитокинов, прежде всего ФНО и ИЛ-23, которые запускают каскадный механизм продукции новых цитокинов [11], сильно перестраивая метаболизм всех клеток в организме и приводя к дезинтеграции функционирования многих физиологических систем, в том числе и нервной. И эта новая патологическая система приводит к формированию порочного круга и стойкости хронического болевого синдрома [12].

Таким образом, цитокины как сигнальные пептиды формируют регуляторную сеть, вовлекая в свой функциональный контур весь организм [13]. Причем в реализации этого влияния прослеживаются все признаки полноценной функциональной системы в виде сочетания сложного синергического механизма взаимодействия регуляторных факторов. И тем интереснее и актуальнее становится изучение системы мультифакторов, принимающих участие в формировании патологической алгической системы, которая последовательно приводит к возникновению хронической боли. Актуальными становятся исследования и в плане выявления звеньев патогенеза, влияющих на последующую выработку противоболевой терапии, поскольку известна резистентность хронических болевых синдромов к противоболевой терапии. В связи с чем исследования, направленные на изучение количественных и качественных соотношений регуляции цитокинов, особенно при хронической боли, которая самостоятельно может служить как модификатор различных патологических состояний, в том числе и онкологии [14] остаются недостаточно изученными, что актуализирует наше исследование.

Цель настоящего исследования – изучение стадийных изменений цитокинового профиля крови у крыс в динамике развития хронического болевого процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 70 половозрелых самцах беспородных белых крыс 4-х – 6-месячного возраста, разделенных на 7 групп по 10 животных в каждой: одну контрольную и 6 опытных,

соответствующих разным срокам моделируемого хронического болевого процесса (ХБП). В качестве рабочей была избрана экспериментальная модель пролонгированного периодического болевого стресса, воспроизводимого у крыс путем ежедневной (максимально до 60 дней) 2-х кратной (с интервалом в 5 часов) двухминутной чрезкожной электростимуляции рецепторной зоны корня хвоста с развитием болевой реакции 3-4 степени интенсивности. Силу ноцицептивного воздействия оценивали по характеру поведенческих реакций животного в соответствии с общепринятыми критериями [15]. Сроки исследования в динамике патофизиологического эксперимента определяли с учетом стандартных представлений о стадийном развитии хронических процессов: 1-е сутки - «аварийная» фаза; 5-е сутки - острый период; 15-е сутки - переходный период; 30-е и 60-е сутки - период хронизации процесса. Забор биологического материала для изучения цитокинового профиля крови проводили после декапитации крыс через 2 минуты по окончании болевой электростимуляции: в первые сутки эксперимента – после 1-го и 2-го сеанса, в последующие сроки – только после повторного

воздействия. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Концентрацию цитокинов (ИЛ-1 β ; ИЛ-4; ИЛ-6; ФНО- α) в сыворотке крови крыс определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы Bender MedSystems (Europe). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере посредством программы STATISTICA 10.0 и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали исследования, развитие хронического аллогенного процесса у крыс сопровождалось неоднозначной динамикой различных цитокиновых фракций крови как по времени развертывания реакции, так и по ее направленности и интенсивности (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Изменения «реактивной» концентрации цитокинов (ИЛ 1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α) в крови крыс в динамике хронического болевого стресса

Группы	Фракции цитокинов			
	ИЛ – 1 β	ИЛ – 4	ИЛ – 6	ФНО – α
Контроль	3,5 \pm 0,3	2,5 \pm 0,37	38,4 \pm 4,11	18,0 \pm 1,52
1-е сутки – после 1-го воздействия	7,4 \pm 0,95 ●	0	32,8 \pm 6,36	19,1 \pm 2,4
1-е сутки - после 2-го воздействия	4,3 \pm 0,33	9,7 \pm 1,09 ●?	118,8 \pm 4,7 ●?	13,1 \pm 0,84 ●?
5-е сутки	4,8 \pm 0,28 ●	7,7 \pm 0,41 ●	180,3 \pm 7,5 ●?	13,4 \pm 0,93 ●
15-е сутки	5,9 \pm 0,39 ●?	6,7 \pm 0,87 ●	267,2 \pm 21,9 ●?	16,5 \pm 1,81
30-е сутки	7,3 \pm 0,61 ●	4,7 \pm 0,71 ●	103,0 \pm 8,6 ●?	17,9 \pm 0,86
60-е сутки	5,7 \pm 0,42 ●?	6,1 \pm 0,69 ●	32,5 \pm 2,73?	11,7 \pm 0,38 ●?

Примечание: ● – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ? - различия статистически значимы по сравнению с предыдущим сроком исследования ($p < 0,05$)

Фракция ИЛ-1 β наиболее мобильная: в «аварийной» фазе процесса после первого болевого воздействия отмечался инициальный рост ее исходной концентрации вдвое с последующей нормализацией после повторного воздействия. В остром (5-е сутки) и переходном (15-е сутки) периоде формировалась устойчивая тенденция к повышению стрессорного уровня цитокинов с выходом на второй пик к началу хронизации

болевого процесса (30-е сутки). На отдаленном сроке (60-е сутки эксперимента) регистрировалось незначительное снижение его стрессорной концентрации до уровня, превышающего контрольную величину в 1,6 раза.

Во фракции ИЛ-4 наблюдались диаметрально противоположные поэтапные изменения: инициальная стресс-индуцированная редукция цитокина после первого ноцицептивного воз-

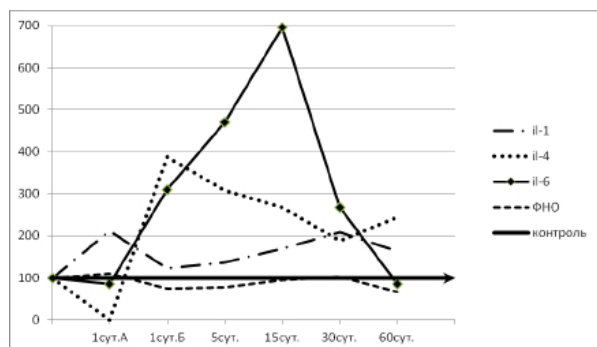


Рис.1 Колебания реактивной концентрации цитокинов крови у крыс в динамике хронического болевого стресса (в % от контрольного уровня).

Примечание: ИЛ-1β – интерлейкин-1β, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-4 – интерлейкин-4, К – контрольная группа (контроль), ФНО-α – фактор некроза опухоли-α.

действия; выход на «пиковый» уровень (в 3,9 раза выше контрольного) после повторного воздействия; прогрессирующее снижение на 5-ые, 15-ые и 30-ые сутки процесса (соответственно на 21%, 31%, 52% от максимума «аварийного» периода); очевидная тенденция к подъему на завершающем этапе эксперимента (60-е сутки).

Фракция ИЛ-6 наиболее динамичная, с высокоамплитудными колебаниями реактивной концентрации. В первые сутки после инициальной латентной фазы (при первом болевом воздействии) регистрировалось ее 3-х кратное повышение после повторной электростимуляции. На 5-е и на 15-е сутки процесса стабилизировалась тенденция к прогрессирующему росту уровня цитокинов (соответственно на 370% и 600% от контроля). В стадии хронизации болевого процесса наблюдалось его поэтапное снижение: на 30-е сутки эксперимента в 2,6 раза от максимума переходного периода, на 60-е сутки – до контрольного уровня.

ФНО-α – относительно инертная фракция: ее динамика в ходе процесса характеризовалась «ареактивной» начальной фазой и последующими низкоамплитудными колебаниями реактивной концентрации. В остром периоде (в первые сутки после повторного болевого воздействия и на 5-е сутки) она была на 25% ниже контрольной величины; в дальнейшем, в переходном периоде (15сут.) и начальной стадии хронизации болевого процесса (30сут.), уровень цитокинов нормализовался; к 60-м суткам эксперимента регистрировалась новая волна снижения их концентрации на треть от предыдущего периода и контрольной величины.

Суммарный уровень цитокинов в крови опытных крыс в ходе развития ХБП коррели-

ровал с колебаниями фракции ИЛ-6: на ранних стадиях и в переходном периоде прогрессивно увеличивался до максимальной величины (в 4,7 раза выше контроля), в хронической стадии – постепенно снижался до нормального уровня. При этом динамика качественной трансформации «реактивного» цитокинового профиля крови на разных этапах пролонгированного аллогенного процесса характеризовалась двумя основными тенденциями (рис.2).

1. Сдвигами про-противовоспалительного баланса – выраженным усилением суммарного провоспалительного компонента в инициальном и переходном периодах, а противовоспалительного – после повторного воздействия в «аварийной» фазе (1-е сутки) и на 60-е сутки процесса.

2. Смещением акцента в провоспалительном сегменте спектра – на ранних стадиях (1-е, 5-е сутки) и в переходном периоде (15-е сутки) в сторону прогрессирующего роста фракции ИЛ-6 с уменьшением процентной доли ИЛ-1β и ФНО-α; в инициальной фазе (после первого болевого воздействия) и на отдаленном сроке процесса (60-е сутки) в сторону повышения удельного веса ИЛ-1β.

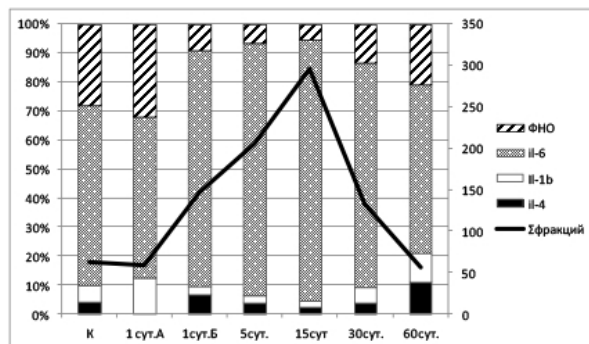


Рис.2 Изменение суммарной концентрации (ИЛ – 1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α) и процентного соотношения цитокинов в крови крыс в динамике хронического болевого стресса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя механизмы динамических изменений реактивного пула цитокинов в крови у крыс в ходе формирования ХБП, можно полагать, что они включают такие универсальные элементы функционирования сетевых биоинформационных систем (в данном случае системы сигнальных пептидов), как каскадный тип активации рабочих комплексов сети; моно- и полимодальные межкомпонентные взаимодействия с синергичными и реципрокными эффектами; ауторегуляторные реакции самоиндукции и самоингибирования. «Аварийные» сдвиги цитокинов в крови у крыс после первых сеансов болевой стимуляции (инициальный рост кон-

центрации ИЛ-1 β и отсроченный ответ остальных фракций) свидетельствуют в пользу каскадного «запуска» цитокиновой реакции, где ИЛ-1 β выступает как медиатор острой фазы болевого стресса, вовлекающий в срочную системную реакцию организма неспецифические иммунные механизмы защиты [7]. Дальнейшее усиление провоспалительной активности вплоть до начала стадии хронизации процесса, прежде всего за счет ИЛ-6, может обеспечиваться как синергичными потенцирующими эффектами других цитокинов (ИЛ-1 β ; ФНО- α и др.), так и его самоиндукцией [12; 13]. Межкомпонентные реципрокные взаимодействия в исследованном сегменте цитокиновой сети в ходе формирования ХБП четко просматриваются в поэтапных контрфазовых колебаниях реактивной концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-4 (рис.2), которые, на наш взгляд, демонстрируют функциональный антагонизм ее про- и противовоспалительного контура. Существенную роль в динамических изменениях реактивного цитокинового профиля крови у крыс при хронизации болевого процесса вероятно играют и механизмы аутокринной регуляции цитокинов, реализуемые по типу положительной и отрицательной обратной связи. Первая (положительная), в частности, может лежать в основе самоиндукции ИЛ-6 на ранних стадиях процесса, вторая (отрицательная) – его самоингибирования в хронической фазе. Судя по нашим данным (табл.1), «аварийный» запуск противовоспалительного компонента цитокиновой реакции на боль, реализуется через активирующий механизм отрицательной обратной связи типа «баланс/дисбаланс», срабатывающий на инициальную стресс-индуцированную редукцию ИЛ-4 (рис. 1).

Интересно, что общая направленность изменений суммарного пула цитокинов в крови крыс в динамике ХБП воспроизводит классический алгоритм развития адаптационных реакций при хроническом стрессе: на ранней и переходной стадиях процесса – срочная мобилизация и стабильный рост уровня цито-гуморальной активности; в дальнейшем, в стадии хронизации – ее прогрессивное снижение и перенос функционального акцента с экстренного элемента защиты (провоспалительного ИЛ-6) на адаптивный (противовоспалительный ИЛ-4). Имеются основания полагать, что на отдаленных сроках ХБП ослабление цитокиновой реакции крови на ноцицептивный стимул связано не только с перестройкой внутрисетевых хемореактивных взаимодействий, но и с морфогенетическими механизмами «деструктивного» лейкопоза. У крыс с той же моделью болевого синдрома в фазе его хронизации регистрируются серьезные нарушения костномозгового лейкопо-

эза: разобщение пролиферативно-дифференцировочных этапов созревания нейтрофилов с селективным ростом пула предшественников (миелоцитов, юных), уменьшение лимфо – моноцитарного резерва; в крови – нейтрофилия с резко выраженным регенеративным сдвигом и абсолютная или относительная лимфо-моноцитопения. Не исключено, что подобное изменение цитоархитектоники лейкоцитарного профиля костного мозга и крови с повышением удельного веса функционально незрелых элементов и уменьшением резерва полноценных гуморально-активных продуцентов может способствовать проявлению медиаторно-рецепторной дисфункции в гемодинамическом звене цитокиновой сети на отдаленных этапах патологического процесса.

В оценке патогенетической значимости динамической трансформации реактивного профиля цитокинов в крови у крыс в ходе развития ХБП, следует учитывать бифункциональный характер стресс-индуцированных адаптационных реакций, сочетающий элементы защиты и повреждения. Так, в плане хронизации болевого процесса и формирования патологической алгической системы, на наш взгляд, очевидна потенцирующая роль долговременной стабилизации в крови высокого уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6), способствующих центральной и периферической сенситизации ноцицептивных структур, как путем прямого воздействия, так и опосредованно – через индукцию синтеза других гуморально-активных веществ и поддержание повышенной активности симпатического отдела ВНС (вегетативная нервная система) [12; 13]. В то же время, сдвиг в сторону усиления противовоспалительного компонента (ИЛ-4) на отдаленной стадии ХБП можно рассматривать как признак определенной адаптации к болевому фактору, учитывая анальгетические эффекты этого цитокина, способность подавлять продукцию стресс-реализующего агента ИЛ-1 β , стимулировать синтез его рецепторного антагониста, снижать функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [11].

На основании анализа представленного в работе материала можно сделать следующее заключение: цитокиновая динамика крови у крыс при длительном действии болевого фактора реализуется в соответствии с основными тенденциями развития хронического стресса с участием универсальных гуморальных механизмов саморегуляции и в патогенетической связи с системными нарушениями лейкоцитарных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний этап формирования ХБП характеризуется высоким провоспалительным потенциа-

лом как эффективным неспецифическим феноменом биологической защиты. На отдаленной стадии ХБП происходит изменение цитокинового профиля в сторону усиления противовоспалительной активности. Изменение качественного и количественного дисбаланса цитокинового профиля крови является одним из механизмов дизрегуляторных расстройств при хронической боли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А., Розенко Л. Я., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли*. 2017;54(3-4):17-25.
2. Франциянц Е. М., Кит О. И., Котиева И. М., Каплиева И. В., Козлова Л. С., Бандовкина В. А., Трепитаки Л. К., Погорелова Ю. А., Розенко Л. Я. Тканевая система регуляции плазминогена в динамике меланомы кожи у мышей-самцов, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2019;201(1):112-121.
3. Франциянц Е. М., Котиева И. М., Шейко Е. А. Боль как самостоятельная форма болезни. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):46-51. doi:10.25731/RASP.2019.03.32
4. Котиева И. М., Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Бликийн М. В. Влияние экспериментальной хронической боли на уровень биогенных аминов в коже у мышей в динамике роста меланомы в16/f10. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2018;197(1):130-139.
5. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Котиева И. М., Трепитаки Л. К. Влияние злокачественного роста и хронической нейрогенной боли на уровень нейротрофинов в мозге крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(1):112-118. doi:10.20538/1682-0363-2021-1-112-118.
6. Рачин А. П., Шаров М. Н., Аверченкова А. А., Выговская С. Н., Нувахова М. Б. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению. *РМЖ*. 2017;25(9):625-631.
7. Handwerker H. Peripheral and central sensitization as risk factors of low back pain. In: *From Acute to Chronic Back Pain: Risk Factors, Mechanisms and Clinical Implications*. M. I. Hasenbring, A. C. Rusu and D. C. Turk (editors). Published by Oxford University Press, Oxford, UK, 2012;287–310. doi:10.1093/med/9780199558902.001.0001.
8. Latremoliere A., Woolf C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895–926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012.
9. Woolf C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2–15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
10. Котиева И. М., Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Бликийн М. В. Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в сыворотке крови и патологически измененной коже у самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2018;198(2):106-116.
11. Shruti Naik, Nicolas Bouladoux, Jonathan L. Linehan, Seong-Ji Han, Oliver J. Harrison. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2015;520:104-108. doi:10.1038/nature14052
12. Toth C. Peripheral and Central sensitization. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding*. Cory Toth D. E. Moulin Eds. Cambridge University Press. 2013;51–64. doi:10.1017/CBO9781139152211
13. Lorena Riol-Blanco, Jose Ordoñas-Montanes, Mario Perro, Elena Naval, Aude Thiriout. Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasisiform skin inflammation. *Nature*. 2014;510:157-161. doi:10.1038/nature13199
14. Котиева И. М., Кит О. И., Франциянц Е. М. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Патогенез*. 2017;15(4):49-55
15. Руководство по работе с лабораторными животными для сотрудников ГБОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России, занятых проведением доклинических испытаний. «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Минздрава РФ. Университетская комиссия по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных. Москва; 2015.

REFERENCES

1. Kit O. I., Kotieva I. M., Franzants E. M., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Bandoikina V. A., Rozenko L. Ya., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A. Regulation of angiogenesis by growth factors in intact and pathologically altered skin of female mice with malignant melanoma developing against the background of chronic pain. *Russian journal of pain*. 2017;54(3-4):17-25. (In Russ.).

2. Frantsiants E. M., Kit O. I., Kotieva I. M., Kaplieva I. V., Kozlova L. S., Bandovkina V. A., Trepitaki L. K., Pogorelova Yu. A., Rozenko L. Ya. Tissue system of plasminogen regulation in the dynamics of skin melanoma in male mice reproduced against the background of chronic pain. *News of higher educational institutions. North Caucasian region. Series: Natural Sciences.* 2019;201(1):112-121. (In Russ.).
3. Frantsyants E. M., Kotieva I. M., Sheiko E. A. Pain as an independent form of the disease. *Russian journal of pain.* 2019;17(3):46-51. (In Russ.). doi:10.25731/RASP.2019.03.32.
4. Kotieva I. M., Kit O. I., Franzlyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A., Blikyan M. V. The effect of experimental chronic pain on the level of biogenic amines in the skin of mice in the dynamics of melanoma growth b16/f10. *News of higher educational institutions. North Caucasian region. Series: Natural Sciences.* 2018;197(1):130-139. (In Russ.).
5. Frantsiants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Cheryarina N. D., Neskubina I. V., Surikova E. I., Kotieva I. M., Trepitaki L. K. The influence of malignant growth and chronic neurogenic pain on the level of neurotrophins in the brain of rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;20(1):112-118. (In Russ.). doi:10.20538/1682-0363-2021-1-112-118.
6. Rachin A. P., Sharov M. N., Averchenkova A. A., Vygovskaya S. N., Nuvakhova M. B. Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment. *RMJ.* 2017;25(9):625-631. (In Russ.).
7. Handwerker H. Peripheral and central sensitization as risk factors of low back pain. In: *From Acute to Chronic Back Pain: Risk Factors, Mechanisms and Clinical Implications.* M. I. Hasenbring, A. C. Rusu and D. C. Turk (editors). Published by Oxford University Press, Oxford, UK. 2012;287–310. doi:10.1093/med/9780199558902.001.0001.
8. Latremoliere A., Woolf C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. 2009;10(9):895–926. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.012.
9. Woolf C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S2–15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
10. Kotieva I. M., Kit O. I., Franzlyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A., Blikyan M. V. The effect of chronic pain on the level of sex hormones, prolactin and gonadotropic hormones in the blood serum and pathologically altered skin in female mice in the dynamics of the growth of malignant melanoma. *News of higher educational institutions. North Caucasian region. Series: Natural Sciences.* 2018;198(2):106-116. (In Russ.).
11. Shruti Naik, Nicolas Bouladoux, Jonathan L. Linehan, Seong-Ji Han, Oliver J. Harrison. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature.* 2015;520:104-108. doi:10.1038/nature14052.
12. Toth C. Peripheral and Central sensitization. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding.* Cory Toth, D. E. Moulin, Eds. Cambridge University Press. 2013;51–64. doi:10.1017/CBO9781139152211
13. Lorena Riol-Blanco, Jose Ordovas-Montanes, Mario Perro, Elena Naval, Aude Thiriot. Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasiform skin inflammation. *Nature.* 2014;510:157-161. doi:10.1038/nature13199
14. Kotieva I. M., Kit O. I., Frantsiants E. M. Neurotransmitter systems of the brain of female mice in the dynamics of the growth of malignant melanoma reproduced against the background of chronic pain. *Pathogenesis.* 2017;15(4):49-55. (In Russ.).
15. Guidelines for working with laboratory animals for employees of the Russian National Research Medical University. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, engaged in preclinical trials. Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. University Commission for the control of the maintenance and use of laboratory animals. Moscow; 2015.

ИЗМЕНЕНИЯ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА ПРИ РАЗВИТИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У МУЖЧИН С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Кузнецова Е. А., Есауленко Е. Е., Быков И. М., Сторожук А. П.

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, ул. Седина 4, Краснодар, Россия

Для корреспонденции: Кузнецова Елена Анатольевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: dr.v.smith@mail.ru

For correspondence: Elena A. Kuznetsova, assistant of the department of propedeutics of internal diseases Kuban State Medical University, e-mail: dr.v.smith@mail.ru

Information about authors:

Kuznetsova E. A., <https://orcid.org/0000-0001-9509-7869>

Esauleiko E. E., <https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>

Bykov I. M., <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Storozhuk A. P., <https://orcid.org/0000-0002-4936-0141>

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени является ведущей в структуре хронических заболеваний печени. Широко известно о взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени с ожирением и инсулинорезистентностью. Исследования последних лет продемонстрировали снижение уровня тестостерона и сексстероид-связывающего глобулина у мужчин с ожирением и инсулинорезистентностью, однако вопрос о взаимосвязи андрогенного дефицита и неалкогольной жировой болезни печени у мужчин недостаточно изучен. Целью данного исследования являлась оценка андрогенного статуса мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от стадии фиброза по классификации METAVIR и взаимосвязи непрямых биохимических маркеров фиброза печени с продукцией сексстероид-связывающего глобулина и уровнем тестостерона. Результаты исследования 125 мужчин молодого и среднего возраста (36,4±9,5 лет) с неалкогольной жировой болезнью печени свидетельствуют о тесной связи свободного тестостерона с развитием фиброза печени. Снижение сексстероид-связывающего глобулина при неалкогольной жировой болезни печени объясняется подавлением его продукции инсулином у мужчин с ожирением, однако высокая концентрация сексстероид-связывающего глобулина может отражать меньшее отложение жира в печени, и не только в отсутствие неалкогольной жировой болезни печени, но и при ее прогрессировании и развитии фиброза. Предикторами фиброза у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени являются снижение концентрации свободного расчетного тестостерона (регрессионный коэффициент бета = -0,52, p<0,05), увеличение уровня сексстероид-связывающего глобулина (регрессионный коэффициент бета = 0,67, p<0,05) и АСТ (регрессионный коэффициент бета = 0,49, p<0,05).

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, тестостерон, сексстероид-связывающий глобулин, маркеры фиброза печени.

CHANGES IN ANDROGENIC STATUS DURING THE DEVELOPMENT OF LIVER FIBROSIS IN MEN WITH NON-ALCOHOLIC FAT LIVER DISEASE

Kuznetsova E. A., Esauleiko E. E., Bykov I. M., Storozhuk A. P.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease is the leading one in the structure of chronic liver diseases. It is widely known about the relationship of non-alcoholic fatty liver disease with abdominal obesity and insulin resistance, which are the basis of metabolic syndrome. Recent studies have shown a decrease in testosterone and sex steroid-binding globulin levels in obese men with insulin resistance, however, the question of the relationship between androgen deficiency and non-alcoholic fatty liver disease in men is not well understood. The aim of this study was to assess the androgenic status of men with non-alcoholic fatty liver disease depending on the stage of fibrosis according to the METAVIR classification and the relationship of indirect biochemical markers of liver fibrosis with the production of sex steroid-binding globulin and testosterone levels. The results of a study of 125 young and middle-aged men (36,4 ± 9,5 years) with non-alcoholic fatty liver disease indicate a close relationship of free testosterone with the development of liver fibrosis. The decrease in sex steroid-binding globulin in non-alcoholic fatty liver disease is explained by the suppression of its production by insulin in obese men, however, a high concentration of sex-steroid-binding globulin may reflect less fat deposition in the liver, and not only in the absence of non-alcoholic fatty liver disease, but also during its progression and the development of fibrosis. Predictors of fibrosis in men with non-alcoholic fatty liver disease are a decrease in the concentration of free calculated testosterone (regression coefficient beta = -0,52, p<0,05), an increase in the level of sexsteroid-binding globulin (regression coefficient beta = 0,67, p<0,05) and AST (regression coefficient beta = 0,49, p<0,05).

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, testosterone, sex steroid-binding globulin, markers of liver fibrosis.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире и затрагивает 20–30% населения в целом [1]. Примечательно, что в настоящее время НАЖБП рассматривается как мультисистемное заболевание, сопряженное с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [2]. Все формы НАЖБП тесно коррелируют с печеночной и периферической инсулинорезистентностью в эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследованиях [3]. Одним из основных механизмов, ответственных за инсулинорезистентность, является дисфункция митохондрий – основных клеточных органелл, отвечающих за метаболический контроль [4]. Действительно, в адипоцитах дисфункциональные митохондрии вызывают распространение липидов в нежировые ткани, тем самым способствуя инсулинорезистентности через липотоксичность в других областях, включая печень и сосудистое русло [5]. Следовательно, эти патогенетические механизмы решающим образом связывают ожирение с НАЖБП [2]. Инсулинорезистентность активирует липогенез, ингибирует β -окисление свободных жирных кислот и увеличивает деградацию липопротеинов очень низкой плотности в печени, что приводит к увеличению накопления в ней жира [6; 7].

По данным недавнего метаанализа низкие уровни общего тестостерона и секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ) в сыворотке крови связаны с развитием НАЖБП у мужчин [8]. Известно, что у большинства пациентов с НАЖБП наблюдается простой стеатоз при отсутствии повреждения гепатоцитов. Однако примерно у 10–30% пациентов с НАЖБП развивается неалкогольный стеатогепатит, характеризующийся воспалением и фиброзом [9]. Существуют данные об отрицательной корреляции между свободным тестостероном и неинвазивным индексом фиброза печени FIB-4 у мужчин с сахарным диабетом 2 типа [10] и, напротив, о положительной корреляции данного индекса и СССР [11]. Однако, вопрос о взаимосвязи маркеров фиброза печени с уровнем общего, свободного тестостерона и СССР остается малоизученным.

Целью данного исследования являлась оценка андрогенного статуса мужчин с НАЖБП в зависимости от стадии фиброза по классификации METAVIR и взаимосвязи не прямых биохимических маркеров фиброза печени с продукцией СССР и уровнем тестостерона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 125 мужчин в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $36,4 \pm 9,5$ лет). Крите-

рии включения: наличие абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см), признаки НАЖБП по данным УЗИ печени, наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения: сахарный диабет 1 и 2 типа, тиреотоксикоз, гипотиреоз, заболевания надпочечников и гипофиза, вирусный гепатит, цирроз печени, прием гормональных препаратов, прием алкоголя в гепатотоксичных дозах (более 40 граммов этанола в сутки), терапия метформином или медикаментозное лечение ожирения.

Контрольную группу составили 30 здоровых мужчин, паритетных по возрасту (23 - 50 лет, средний возраст $34,9 \pm 8,7$ лет) с нормальной массой тела (ИМТ = $20,5 - 24,2$ кг/м²), уровнем артериального давления ниже 140/90 мм рт.ст.

Проводились общеклинические исследования, антропометрические измерения: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ.

Биохимические исследования включали определение ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, гликемии натощак, альбумина, АЛТ, АСТ, α_2 -макроглобулина, ферритина. Для оценки гормонального статуса в утренних образцах сыворотки определялось содержание общего тестостерона методом усиленной хемилюминесценции (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J), СССР и инсулина (ИРИ) методом отсроченной во времени флюоресценции. Концентрация свободного тестостерона и кортизола в утренней слюне исследована люминесцентным LIA-методом (IBL-Гамбург, Германия). Расчет содержания свободного тестостерона в сыворотке крови проводился математическим методом с помощью интернет-калькулятора. Ультразвуковое исследование печени проводилось на аппарате Sono Scape S30 конвексным датчиком 2,8 – 5,1 МГц. Эластография печени проводилась на ультразвуковом аппарате Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) с определением коэффициента жесткости. Наличие и степень фиброза оценивали с использованием классификационной шкалы METAVIR. Пороговые значениями коэффициента жесткости: в норме до 4,5; стадия фиброза F₁ (легкий фиброз) – до 6,43; для F₂ (фиброз средней тяжести) $\geq 6,43$; для F₃ $\geq 9,54$ (тяжелый фиброз); для для F₄ $\geq 11,34$ (цирроз).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.6 Windows, StatSoft, Inc. Взаимосвязи между показателями определялись методом ранговой корреляции Спирмена и регрессионного анализа. Достоверность различий определялась с применением критерия Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты основной группы поделены на две подгруппы в зависимости от наличия и степени фиброза печени по данным эластографии: подгруппа 1 – пациенты с отсутствием фиброза или

легким фиброзом (F_{0-1}) – 78 мужчин, подгруппа 2 – пациенты с фиброзом средней или тяжелой степени (F_{2-3}) – 47 мужчин. Результаты сравнительного анализа изучаемых показателей представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1
Сравнительный анализ антропометрических данных и показателей липидного и углеводного обмена

Параметры Me (25%-75%)	Основная группа (n=125)		Контрольная группа (n=30)	P
	подгруппа 1 (F_{0-1}) (n=78)	подгруппа 2 (F_{2-3}) (n=47)		
ОТ (см)	104 (99,5 – 110)	112 (106 – 124)	84 (78 – 88)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
ОТ/ОБ	0,99 (0,96 – 1,02)	1,05 (1,02 – 1,09)	0,89 (0,86 – 0,93)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
ИМТ (кг/м ²)	31 (29 – 33)	33 (30 – 39)	22,5 (21,6 – 23,7)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Триглицериды (ммоль/л)	1,35 (1 – 2,2)	2,4 (2,0 – 4,4)	0,9 (0,6 – 1,4)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
ЛПВП (ммоль/л)	0,99 (0,79 – 1,16)	0,79 (0,69 – 0,94)	1,4 (1 – 1,7)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
ЛПНП (ммоль/л)	3,74 (3,32 – 3,9)	4,18 (3,7 – 4,32)	2,64 (2,0 – 2,8)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Глюкоза (ммоль/л)	5,65 (5,1 – 6,0)	5,78 (5,3 – 6,1)	4,4 (3,5 – 5)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ИРИ (Ед/л)	8,45 (5,4 – 11,65)	11,4 (8,0 – 15,1)	4,5 (2,6 – 8,0)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
НОМА-IR	2,39 (2,01 – 2,99)	2,78 (2,3 – 5,4)	0,86 (0,58 – 1,55)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

В обеих подгруппах основной группы наблюдалось статистически значимое увеличение ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ЛПНП, триглицеридов, гликемии натощак, ИРИ, индекса НОМА и снижение ЛПВП в сравнении с контрольной группой. Наблюдаемые изменения углеводного и липидного обмена закономерны и объясняются наличием абдоминального ожирения у всех пациентов основной группы. При этом обращает на себя внимание значительная гиперинсулинемия в обеих подгруппах основной группы. Так уровень ИРИ в 2 раза выше в подгруппе 1 в сравнении кон-

трольной группой, а в подгруппе 2 превышает показатели ИРИ контрольной группы в 2,5 раза.

В основной группе ранговый корреляционный анализ выявил рост ИМТ с возрастом ($r = 0,35$; $p < 0,05$), кроме того ИМТ высоко коррелировал с ОТ ($r = 0,9$; $p < 0,05$) и умеренно с показателем ОТ/ОБ ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Были найдены прямые статистически значимые взаимосвязи между концентрацией триглицеридов и массой тела ($r = 0,3$; $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,3$; $p < 0,05$), ОТ/ОБ ($r = 0,4$; $p < 0,05$), НОМА ($r = 0,4$; $p < 0,05$), глюкозой натощак ($r = 0,4$; $p < 0,05$), ИРИ ($r = 0,35$; $p < 0,05$) и

ЛПНП ($r= 0,35$; $p<0,05$). Уровень ЛПНП также повышался с ростом ИМТ ($r= 0,3$; $p<0,05$) и ОТ ($r= 0,3$; $p<0,05$). Наблюдалось уменьшение со-

держания ЛПВП с увеличением массы тела ($r= -0,3$; $p<0,05$), ОТ ($r= -0,3$; $p<0,05$), ИРИ ($r= -0,3$; $p<0,05$), НОМА-IR ($r= -0,4$; $p<0,05$).

Таблица 2

Сравнительный анализ маркеров цитолиза и фиброза печени, показателей андрогенного статуса

Параметры Me (25%-75%)	Основная группа (n=125)		Контрольная группа (n=30)	P
	подгруппа 1 (F ₀₋₁) (n=78)	подгруппа 2 (F ₂₋₃) (n=47)		
АЛТ (Ед/л)	31,0 (27,1 – 47,5)	33,6 (26,4 – 54,2)	22,1 (16,4 – 30,2)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
АСТ (Ед/л)	26,9 (19,8 – 38,6)	32,2 (27,6 – 46,5)	19,5 (15,7 – 25,8)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,001$
Ферритин (мкг/л)	59,3 (41,2 – 78,1)	77,4 (52,2 – 84,6)	62,1 (57,2 – 75,6)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,001$
α_2 -макроглобулин (г/л)	1,78 (1,34 – 2,03)	2,47 (1,99 – 3,02)	1,45 (1,25 – 2,13)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,001$
СССГ (нмоль/л)	19,1 (13,7 – 24,6)	29,9 (17,8 – 39,2)	38,7 (28,9 – 50)	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,05$
Тестостерон общий (нмоль/л)	10,4 (7,7 – 12,2)	12,7 (8,1 – 13,6)	18,9 (14,3 – 23,6)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Тестостерон свободный расчетный (пмоль/л)	247 (210 – 313)	214 (175 – 269)	347 (263 – 422)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,001$
T слюны (пмоль/л)	337 (279 – 416)	281 (232 – 278)	332 (285 – 406)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}<0,05$

Как показано в таблице 2, в обеих подгруппах основной группы наблюдалось статистически значимое увеличение АЛТ, АСТ. В подгруппе 2 значимо возрастали уровни АСТ, ферритина, α_2 -макроглобулина в сравнении с подгруппой 1 и контрольной группой. В обеих подгруппах наблюдалось статистически значимое снижение содержания общего тестостерона в сравнении с контрольной группой, однако между 1 и 2 подгруппами статистически значимых различий уровня общего тестостерона выявлено не было. При сравнении показателей свободного тестостерона, определяемого математическим методом, статистически значимая разница определена между обеими подгруппами основной группы и контрольной группой.

СССГ в большей степени снижался у пациентов 1 подгруппы, тогда как у пациентов с более выраженным фиброзом его уровень значимо не отличался от группы контроля.

Самые низкие значения свободного тестостерона слюны наблюдались у пациентов 2-й подгруппы, а наиболее высокие в 1 подгруппе, сходные с показателями контрольной группы.

При определении зависимости свободного тестостерона с изучаемыми параметрами у пациентов основной группы выявлены умеренные статистически значимые отрицательные корреляции между содержанием свободного расчетного тестостерона и массой тела ($r= -0,4$; $p<0,05$), ИМТ ($r= -0,45$; $p<0,05$), ОТ ($r= -0,3$; $p<0,05$), глюкозой натощак ($r= -0,5$; $p<0,05$), между свободным тестостероном слюны и мас-

сой тела ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = -0,5$; $p < 0,05$), ИРИ ($r = -0,4$; $p < 0,05$), НОМА ($r = -0,5$; $p < 0,05$), глюкозой натошак ($r = -0,5$; $p < 0,05$).

Общий тестостерон значимо отрицательно коррелировал с уровнем АЛТ в основной группе ($r = -0,4$; $p < 0,05$), свободный расчетный и слюнной тестостерон отрицательно значимо коррелировали со степенью фиброза печени, тогда как уровень СССГ достоверно увеличивался с увеличением степени фиброза ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

Множественный регрессионный анализ выявил зависимость степени фиброза печени от уровня АСТ (регрессионный коэффициент бета = $0,49$; $p < 0,05$), СССГ (коэффициент бета = $0,67$; $p < 0,05$) и свободного расчетного тестостерона (FT) (коэффициент бета = $-0,52$; $p < 0,05$). Уравнение регрессии имеет вид:

$$F = 2,37 - 0,058FT + 0,02АСТ + 0,064СССГ$$

Вероятность наличия фиброза увеличивается при значении $F = 3,5$ и более.

Общий тестостерон значимо отрицательно коррелировал с возрастом в основной группе ($r = -0,8$; $p < 0,05$) и положительно с уровнем СССГ во всех группах: в 1 подгруппе $r = 0,6$; $p < 0,05$, во 2 подгруппе $r = 0,5$; $p < 0,05$, в контрольной группе $r = 0,6$; $p < 0,05$. Статистически значимы корреляции в основной группе выявлены между возрастом пациентов и тестостероном слюны ($r = -0,6$; $p < 0,05$), между возрастом и расчетным свободным тестостероном ($r = -0,55$; $p < 0,05$). В обеих подгруппах выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между содержанием тестостерона слюны и АСТ ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = -0,5$; $p < 0,05$), ИРИ ($r = -0,4$; $p < 0,05$), уровнем α_2 -макроглобулина ($r = -0,5$; $p < 0,05$), уровнем СССГ и АСТ ($r = -0,5$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дефицит тестостерона у мужчин демонстрирует повышенное накопление висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентность, которые являются факторами, способствующими развитию стеатоза печени [12]. Тестостерон может повышать уровень противовоспалительных цитокинов и снижать уровень провоспалительных цитокинов, тем самым проявляя противовоспалительные свойства у пациентов с сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца [13]. В экспериментальных моделях НАЖБП на животных было показано, что андрогены способны предотвращать прогрессирование неалкогольного стеатогепатита, воздействуя на провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и IL-6 [14]. Таким образом, результаты нашего исследования, свидетельствующие от тесной связи свободного тестостерона с развитием фиброза

печени, представляются логичными. Снижение СССГ при НАЖБП объясняется подавлением его продукции инсулином при развитии инсулинорезистентности [8].

Напротив, высокая концентрация СССГ может отражать меньшее отложение жира в печени, и не только в отсутствие НАЖБП, но и при ее прогрессировании. Важно отметить, что количество жира в печени может уменьшаться по мере прогрессирования фиброза [15]. Снижение СССГ при простом стеатозе и повышение его уровня при фиброзе может быть объяснено тем, что СССГ оказывает противовоспалительное и липолитическое действие на культивируемые адипоциты и макрофаги [16].

Увеличение СССГ может представлять собой своеобразный защитный механизм, уменьшающий прогрессирование фиброза. Наряду с этим, СССГ может представлять собой полезный маркер фиброза печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предикторами фиброза у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени являются снижение концентрации свободного расчетного тестостерона (регрессионный коэффициент бета = $-0,52$; $p < 0,05$), увеличение уровня СССГ (регрессионный коэффициент бета = $0,6$; $p < 0,05$) и АСТ (регрессионный коэффициент бета = $0,49$; $p < 0,05$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews Gastroenterology&hepatology*. 2018;15(1):11-20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
2. Yang M., Zhang M., Liu Q., Xu T., Huang T., Yao D., Guan M. 18 β -Glycyrrhetic acid acts through hepatocyte nuclear factor 4 alpha to modulate lipid and carbohydrate metabolism. *Pharmacological research*. 2020;157:104840. doi:10.1016/j.phrs.2020.104840
3. Svegliati Baroni G., Gaggini M., Carli F., Barbieri C., Cucco M., Younes R., Gastaldelli A. Mechanisms for increased risk of diabetes in chronic liver diseases. *Liver International*. 2020;40(10):2489-2499. doi:10.1111/liv.14556
4. Попов К. А., Быков И. М., Цымбалюк И. Ю., Курзанов А. Н., Сторожук А. П., Есауленко Е.Е. Изменения мембранного потенциала митохондрий в зависимости от длительности ишемии и реперфузии печени у крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1-2):231-234. doi:10.14300/mnnc.2020.14022

5. Haas J. T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annual review of physiology*. 2016;78:181-205. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105331

6. Быков И. М., Попов К. А., Цымбалюк И. Ю., Джимаков С. С., Шашков Д. И., Малышко В. В., Барышев М. Г. Метаболическая коррекция экспериментального аллоксанового диабета средствами антиоксидантной направленности. *Вопросы питания*. 2017;86(3):68-76.

7. Zhang M., Yang M., Wang N., Liu Q., Wang B., Huang T., Tong Y., Ming Y., Wong C.W., Liu J., Yao D., Guan M. Andrographolide modulates HNF4 α activity imparting on hepatic metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2020;513:110867. doi: 10.1016/j.mce.2020.110867

8. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Riangwiwat T., Upala S. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of hepatology*. 2017;16(3):382-394. doi:10.5604/16652681.1235481

9. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О., Драпкина О.М., Шулпекова Ю. О., Цуканов В. В., Маммаев С. Н., Маев И. В., Пальгова Л. К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42

10. Miyauchi S., Miyake T., Miyazaki M., Eguchi T., Niiya T., Yamamoto S., Senba H., Furukawa S., Matsuura B., Hiasa Y. Free testosterone concentration is inversely associated with markers of liver fibrosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine journal*. 2017;64(12):1137-1142. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0225

11. Fujihara Y., Hamanoue N., Yano H., Tanabe M., Akehi Y., Nomiyama T., Yanase T. High sex hormone-binding globulin concentration is a risk factor for high fibrosis-4 index in middle-aged Japanese men. *Endocrine journal*. 2019;66(7):637-645. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0505

12. Kim S., Kwon H., Park J. H., Cho B., Kim D., Oh S. W., Lee C. M., Choi H. C. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC gastroenterology*. 2012;12:69. doi:10.1186/1471-230X-12-69

13. Mohamad N. V., Wong S. K., Wan Hasan W. N., Jolly J. J., Nur-Farhana M. F., Ima-Nirwana S., Chin K. Y. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019;22(2):129-140. doi:10.1080/13685538.2018.1482487

14. Zhang H., Liu Y., Wang L., Li Z., Zhang H., Wu J., Rahman N., Guo Y., Li D., Li N., Huhtaniemi I., Tsang S. Y., Gao G. F., Li X. Differential effects of estrogen/androgen on the prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the male rat. *Journal of lipid research*. 2013;54(2):345-57. doi:10.1194/jlr.M028969

15. Flechtner-Mors M., Schick A., Oeztuerk S., Haenle M. M., Wilhelm M., Koenig W., Imhof A., Boehm B. O., Graeter T., Mason R. A., Kratzer W., Akinli A. S. Associations of fatty liver disease and other factors affecting serum SHBG concentrations: a population based study on 1657 subjects. *Hormone and Metabolic Research*. 2014;46(4):287-93. doi: 10.1055/s-0033-1354369

16. Yamazaki H., Kushiyaama A., Sakoda H., Fujishiro M., Yamamotoya T., Nakatsu Y., Kikuchi T., Kaneko S., Tanaka H., Asano T. Protective Effect of Sex Hormone-Binding Globulin against Metabolic Syndrome: In Vitro Evidence Showing Anti-Inflammatory and Lipolytic Effects on Adipocytes and Macrophages. *Mediators of inflammation*. 2018;2018:3062319. doi: 10.1155/2018/3062319

REFERENCES

1. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature reviews Gastroenterology&hepatology*. 2018;15(1):11-20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109

2. Yang M., Zhang M., Liu Q., Xu T., Huang T., Yao D., Guan M. 18 β -Glycyrrhetic acid acts through hepatocyte nuclear factor 4 alpha to modulate lipid and carbohydrate metabolism. *Pharmacological research*. 2020;157:104840. doi:10.1016/j.phrs.2020.104840

3. Svegliati Baroni G., Gaggini M., Carli F., Barbieri C., Cucco M., Younes R., Gastaldelli A. Mechanisms for increased risk of diabetes in chronic liver diseases. *Liver International*. 2020;40(10):2489-2499. doi:10.1111/liv.14556

4. Popov K. A., Bykov I. M., Tsymbalyuk I. Yu., Kurzanov A. N., Storozhuk A. P., Esaulenko E. E. Changes in the membrane potential of mitochondria depending on the duration of ischemia and reperfusion of the liver in rats. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019; 14 (1-2): 231-234. (In Russ.). doi:10.14300/mnnc.2020.14022

5. Haas J. T., Francque S., Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annual review of physiology*. 2016;78:181-205. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105331

6. Bykov I. M., Popov K. A., Tsymbalyuk I. Yu., Dzhimak S. S., Shashkov D. I., Malysheko V. V., Baryshev M. G. Metabolic correction of experimental alloxan diabetes with antioxidant agents. *Nutrition issues*. 2017;86(3):68-76. (In Russ.).

7. Zhang M., Yang M., Wang N., Liu Q., Wang B., Huang T., Tong Y., Ming Y., Wong C.W., Liu J., Yao D., Guan M. Andrographolide modulates HNF4 α activity imparting on hepatic metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2020;513:110867. doi: 10.1016/j.mce.2020.110867

8. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Riangwiwat T., Upala S. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of hepatology*. 2017;16(3):382-394. doi:10.5604/16652681.1235481

9. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Tikhonov I. N., Shirokova E. N., Bueverov A. O., Drapkina O. M., Shulpekova Yu. O., Tsukanov V. V., Mammaev S. N., Maev I. V., Palgova L. K. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.). doi:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
10. Miyauchi S., Miyake T., Miyazaki M., Eguchi T., Niya T., Yamamoto S., Senba H., Furukawa S., Matsuura B., Hiasa Y. Free testosterone concentration is inversely associated with markers of liver fibrosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine journal*. 2017;64(12):1137-1142. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0225
11. Fujihara Y., Hamanoue N., Yano H., Tanabe M., Akehi Y., Nomiyama T., Yanase T.. High sex hormone-binding globulin concentration is a risk factor for high fibrosis-4 index in middle-aged Japanese men. *Endocrine journal*. 2019;66(7):637-645. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0505
12. Kim S., Kwon H., Park J. H., Cho B., Kim D., Oh S. W., Lee C. M., Choi H. C. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC gastroenterology*. 2012;12:69. doi:10.1186/1471-230X-12-69
13. Mohamad N. V., Wong S. K., Wan Hasan W. N., Jolly J. J., Nur-Farhana M. F., Ima-Nirwana S., Chin K. Y. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019;22(2):129-140. doi:10.1080/13685538.2018.1482487
14. Zhang H., Liu Y., Wang L., Li Z., Zhang H., Wu J., Rahman N., Guo Y., Li D., Li N., Huhtaniemi I., Tsang S. Y., Gao G. F., Li X. Differential effects of estrogen/androgen on the prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the male rat. *Journal of lipid research*. 2013;54(2):345-57. doi: 10.1194/jlr.M028969
15. Flechtner-Mors M., Schick A., Oeztuerk S., Haenle M. M., Wilhelm M., Koenig W., Imhof A., Boehm B. O., Graeter T., Mason R. A., Kratzer W., Akinli A. S. Associations of fatty liver disease and other factors affecting serum SHBG concentrations: a population based study on 1657 subjects. *Hormone and Metabolic Research*. 2014;46(4):287-93. doi: 10.1055/s-0033-1354369
16. Yamazaki H., Kushiyama A., Sakoda H., Fujishiro M., Yamamotoya T., Nakatsu Y., Kikuchi T., Kaneko S., Tanaka H., Asano T. Protective Effect of Sex Hormone-Binding Globulin against Metabolic Syndrome: In Vitro Evidence Showing Anti-Inflammatory and Lipolytic Effects on Adipocytes and Macrophages. *Mediators of inflammation*. 2018;2018:3062319. doi:10.1155/2018/3062319

УДК: 612.8

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-1-41-47

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПРОСТОЙ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ РЕАКЦИИ НА СТИМУЛЫ РАЗНОЙ ФОРМЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ СПЕЛЕОКЛИМАТА

Семилетова В. А., Дорохов Е. В.

Кафедра нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394000, ул. Чайковского 3а, Воронеж, Россия

Для корреспонденции: Семилетова Вера Алексеевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», e-mail: vera2307@mail.ru

For correspondence: Vera Alekseevna Semiletova, PhD, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, e-mail: vera2307@mail.ru

Information about authors:

Semiletova V. A., <http://orcid.org/0000-0001-7802-6436>

Dorokhov E. V., <http://orcid.org/0000-0002-2096-411X>

РЕЗЮМЕ

Исследовано изменение параметров простой зрительно-моторной реакции (пЗМР) на стимулы разной формы под влиянием спелеоклимата. Выявлено, что в состоянии покоя время пЗМР испытуемых зависит от формы предъявляемого стимула: оно максимально при предъявлении треугольника, минимально – при предъявлении квадрата и ромба, соответственно, ошибочность испытуемых выше при предъявлении треугольника. На третий день посещения спелеокамеры увеличивается время пЗМР при предъявлении квадрата, круга и ромба, снижается – при предъявлении треугольника. На десятый день посещения спелеокамеры произошло еще большее увеличение времени пЗМР при предъявлении квадрата, круга и ромба и дополнительное снижение – при предъявлении треугольника. Под влиянием спелеоклимата в условиях воздействия аэроионов происходит изменение произвольного внимания и сенсо-моторной реакции, как мы полагаем, за счет тонких физиологических взаимодействий на уровне синапсов и формирования потенциалов действия (ПД) в центральной нервной системе, а также в результате переключения между сенсорными, ассоциативными и моторными зонами коры мозга. В результате снижения ежедневного поступления аэроионов в организм человека (через 7 дней после курса спелеоклиматотерапии) время пЗМР снизилось при предъявлении квадрата, круга, ромба и треугольника. Ошибочность пЗМР (через 7 дней после курса спелеоклиматотерапии) увеличилась при предъявлении квадрата и круга, и уменьшилась при предъявлении ромба и треугольника, что возможно, также обусловлено изменением уровня аэроионов в воздухе и изменением электролитного баланса в организме пациентов. Таким образом, использование в методике изучения времени простой зрительно-моторной реакции на предъявление фигур разной формы позволяет провести оценку функционального состояния человека, с выходом на тонкие механизмы управления перцептивными процессами. Соответственно, использование подобной методики в изучении влияния немедикаментозных методов коррекции донозологического функционального состояния человека является оправданным.

Ключевые слова: простая зрительно-моторная реакция, спелеоклиматотерапия, аэроионы

CHANGE IN PARAMETERS OF SIMPLE VISUAL-MOTOR REACTION TO STIMULUS OF DIFFERENT FORMS UNDER THE INFLUENCE OF SPELEOCLIMATE

Semiletova V. A., Dorokhov E. V.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

SUMMARY

Changes in the parameters of a simple visual-motor response to stimuli of various forms under the influence of speleoclimate were studied. It was found that at rest, the time of simple visual-motor reaction (sVMR) of the subjects depends on the form of the presented stimulus: it is maximum upon presentation of a triangle, minimum - upon presentation of a square and a rhombus, respectively, the erroneousness of subjects is higher upon presentation of a triangle. On the third day of visiting the speleological chamber, the sVMR time increases when a square, circle, and rhombus are presented, and decreases when a triangle is presented. On the tenth day of visiting the speleological chamber, there was an even increase in the sVMR time when a square, a circle and a rhombus were presented. And an additional reduction - upon presentation of the triangle. Under the influence of speleoclimate under conditions of exposure to air ions, voluntary attention and sensorimotor reaction change, we believe, due to subtle physiological interactions at the synapse level and the formation of action potentials (AP) in the central nervous system, as well as a result of switching between sensory, associative and motor zones. As a result of a decrease in the daily intake of air ions in the human body (7 days after the course of speleoclimate), the sVMR time decreased when a square, a circle, a rhombus and a triangle were presented. The error of sVMR (7 days after the course of speleoclimate) increased upon presentation of a square and a circle, and decreased upon presentation of a rhombus and a triangle, which is possibly also due to a change in the level of air ions in the air and a change in the electrolyte balance in the patient's body. Thus, the use

of a simple visual-motor reaction to the presentation of figures of different shapes in the method of studying the time allows a detailed assessment of the functional state of a person, with access to the subtle mechanisms of control of perceptual processes. Accordingly, the use of such a technique in studying the effect of non-drug methods for correcting the prenosological functional state of a person is justified.

Key words: simple visual-motor reaction, speleoclimate, air ions

Спелеоклиматотерапия – использование специфического микроклимата пещер, шахт, горных выработок в лечебных целях. В настоящее время спелеоклиматотерапия – популярный метод лечения и профилактики различных заболеваний, подразумевающий моделирование микроклимата сильвинитовых пещер в наземных условиях. Благоприятный эффект действия микроклимата спелеокамер на больных и здоровых людей связывают с повышенной ионизацией воздуха. Содержание легких электроотрицательных аэроионов составляет 760–960 в 1 см³, что значительно выше, чем в атмосферном воздухе, где их содержание составляет 115–160 в 1 см³ [3; 4]. Показано, что спелеоклимат активизирует дополнительные ресурсы организма человека, которые оказывают репарирующее воздействие на его здоровье. Однако изменения психофизиологических параметров организма человека под воздействием спелеоклимата весьма неоднозначны [1], что требует осторожного применения данного метода немедикаментозной коррекции здоровья в медицинской практике и углубленного исследования тонких механизмов воздействия спелеоклимата на организм здорового и больного человека.

Простая зрительно-моторная реакция (пЗМР) является одним из самых простых и доступных методик для оценки времени произвольной реакции человека на зрительный стимул, что позволяет использовать этот метод при исследовании влияния немедикаментозных методов коррекции здоровья на организм человека.

Простая зрительно-моторная реакция состоит из двух последовательных фаз: сенсорного (латентного) и моторного периода. На основании показателя времени пЗМР можно сделать заключение о временных параметрах и более сложных составляющих поведения человека. Время пЗМР позволяет оценить интегральные характеристики центральной нервной системы человека, т.к. в реализацию сенсомоторной реакции вовлекаются как основные анализаторные системы человека (зрительная и двигательная), так и определенные интегративные структуры мозга, и нисходящие нервные пути [1].

Целью нашей работы было оценить динамику простой зрительно-моторной реакции человека в зависимости от параметров стимула и выявить влияние спелеоклимата на простую зрительно-моторную реакцию человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 14 студентов-добровольцев (56 тестов) 18-19 лет, обучающихся на 2 курсе ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. В состоянии покоя вне воздействия спелеоклимата, а также на 3-й, 10-й день посещения спелеокамеры, и через 7 дней после окончания спелеокурса испытуемым был предложен тест на определение простой зрительно-моторной реакции (рис. 1), состоящий из 80 стимулов красного цвета: 20 квадратов, 20 кругов, 20 ромбов и 20 треугольников, которые предъявлялись на экране стационарного компьютера. Как можно быстрее испытуемый должен был нажать на клавишу со стрелкой вниз при появлении любого их описанных стимулов на экране. Оценивалось время реакции студентов и ошибочность (если длительность времени пЗМР было больше 600 мс), первые ответы исключались из оценивания.

Климат спелеокамеры: содержание электроотрицательных аэроионов в воздухе спелеокамеры - около 987 е/см³, содержание положительных аэроионов – около 700 е/см³, относительная влажность воздуха 70%, температура 18-20⁰С. Курс спелеоклиматотерапии составлял 10 сеансов по 1 часу. Испытуемые находились в состоянии покоя, без гаджетов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программ Excel и IBM SSPS Statistics 26. Достоверность отличий оценивалась с помощью параметрического критерия Стьюдента, поскольку распределения признаков в исследуемой группе вне зависимости от времени тестирования были нормальными (использован критерий Шапиро-Уилка).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вне влияния спелеоклимата время пЗМР испытуемых было следующим (рис.2). В ответ на предъявление красного квадрата время реакции составило 402,36±0,222 мс, красного круга – 417,70±0,525 мс, красного ромба – 400,83±0,215 мс, красного треугольника – 426,603±0,826 мс. Следовательно, минимальное время ответа характерно для предъявления квадрата и ромба, максимальное – для треугольника.

Оценивая ошибочность испытуемых (количество ошибок относительно количества пациентов), мы отметили, что минимальное ко-

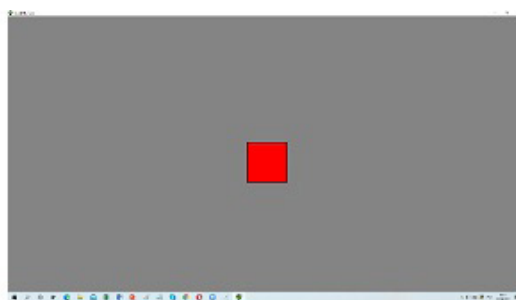
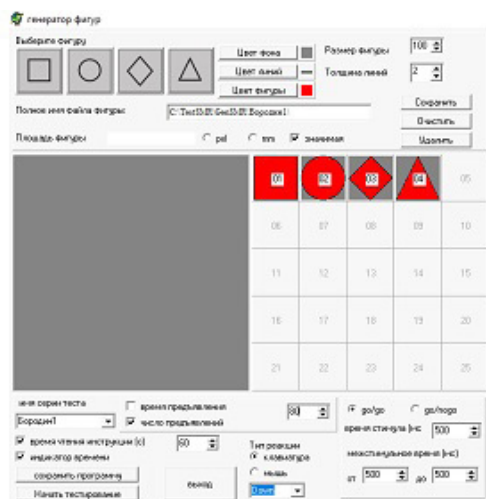


Рис. 1. Тест на определение простой зрительно-моторной реакции (разработан на базе кафедры физиологии человека и животных ВГУ)

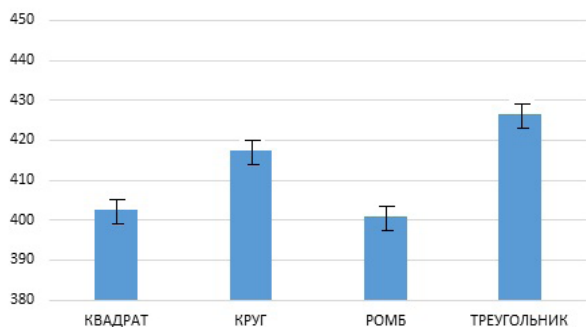


Рис. 2. Время пЗМР в ответ на предъявление стимулов разной формы

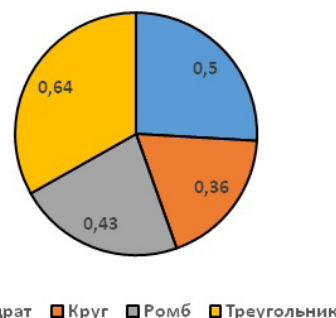


Рис. 3. Ошибочность испытуемых вне влияния спелеоклимата, в зависимости от формы предъявляемого стимула.

личество ошибок испытуемые совершали при предъявлении круга («пятно» при зрительном восприятии), максимальное – при предъявлении треугольника. То есть треугольник является максимально сложной для восприятия фигурой в состоянии покоя, рис. 3.

Под влиянием спелеоклимата, на третий день посещения спелеокамеры произошло достоверное увеличение времени пЗМР при предъявлении квадрата, круга и ромба. И снижение – при предъявлении треугольника, табл. 1, рис. 4.

Более наглядно эти изменения продемонстрированы на рисунке 4. На десятый день посещения спелеокамеры произошло еще увеличение времени пЗМР при предъявлении квадрата, круга и ромба. И дополнительное снижение – при предъявлении треугольника, табл. 1, рис. 4.

Через 7 дней после курса спелеоклимата время пЗМР снизилось при предъявлении квадрата, круга, ромба и треугольника, табл. 1, рис. 4. Причем наиболее сильно заметно снижение времени пЗМР на предъявление треугольника.

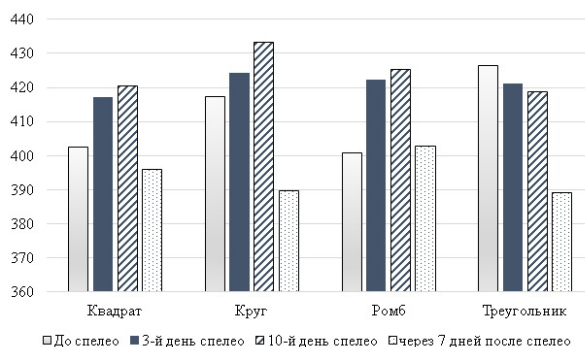


Рис. 4. Динамика латентного времени пЗМР под влиянием спелеоклимата

Анализ ошибочности выполнения пЗМР показал, что на 3-й день спелеоклимата снизилось количество ошибок при предъявлении квадрата, ромба и треугольника; и увеличилось при определении пЗМР на круг, рис. 5. На 10-й день спелеоклимата количество ошибок при предъяв-

Таблица 1

Изменение времени пЗМР под влиянием спелеоклиматотерапии (M±SE)

	Время пЗМР при предъявлении квадрата, сек	Время пЗМР при предъявлении круга, сек	Время пЗМР при предъявлении ромба, сек	Время пЗМР при предъявлении треугольника, сек
Вне влияния спелеоклимата (фон)	402,70±0,222	417,36±0,525	400,83±0,215	426,60±0,826
На 3-й день посещения спелеокамеры	417,28±0,228***	424,15±0,273**	422,25±0,255***	421,24±0,278*
На 10-й день посещения спелеокамеры	420,56±0,657***	433,37±0,409***	425,18±0,659***	418,86±0,286*
Через 7 дней после посещения спелеокамеры	396,07±1,139***	389,69±0,437***	402,89±0,417	389,11±0,381***
*- P<0,05; **- P<0,01; ***- P<0,001 – достоверность рассмотрена в сравнении с фоном				

лении квадрата продолжало снижаться, а количество ошибок при предъявлении ромба и треугольника увеличилось; количество ошибок при предъявлении круга уменьшилось относительно 3-го дня воздействия спелео, рис. 5. Через 7 дней после курса спелеоклимата ошибочность пЗМР увеличилась при предъявлении квадрата и круга, и уменьшилась при определении пЗМР на ромб и треугольник.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные данные, мы остановились на участии нервной системы в формировании сенсомоторной реакции, несмотря на то, что висцеральных механизмов влияния спелеоклимата достаточно много, и они неплохо изучены и представлены в научной литературе [2; 3; 4; 5; 6].

Следует отметить, что в осуществлении зрительно-моторной реакции на предъявление стимулов разной формы на экране компьютера принимают участие зрительный анализатор, двигательная система; произвольное внимание при этом контролирует лобная кора.

Выявлено, что в состоянии покоя вне воздействия спелеоклимата минимальное время ответа характерно для предъявления квадрата и ромба, максимальное – для треугольника. Как мы полагаем, это связано с механизмами формирования произвольного внимания (одной из причин может быть меньшая площадь треугольника по отношению к другим фигурам и необходимость смещения фокуса внимания с задействованием подкорковых областей в связи с этим). Другой причиной может быть особенность восприятия данных стимулов клетками сетчатки.

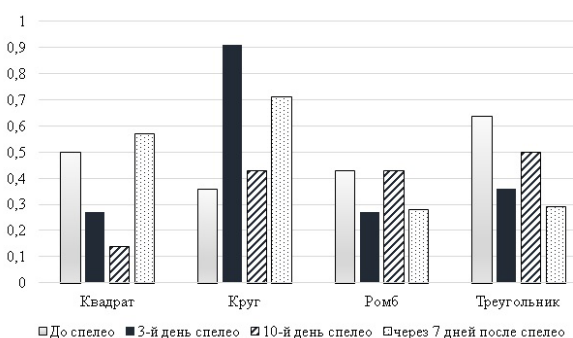


Рис. 5. Динамика превышения времени ответной реакции (ошибочности) при выполнении теста пЗМР под влиянием спелеоклимата

Косвенным подтверждением является тот факт, что в состоянии покоя вне воздействия спелеоклимата минимальное количество ошибок испытуемые совершали при предъявлении круга, максимальное – при предъявлении треугольника (то есть углы и меньшая площадь как раз и обуславливают особенности восприятия стимула и фокусировки внимания на него).

Под влиянием спелеоклимата, на третий день посещения спелеокамеры произошло достоверное увеличение времени пЗМР при предъявлении квадрата, круга и ромба. И снижение – при предъявлении треугольника. На десятый день посещения спелеокамеры произошло еще увеличение времени пЗМР при предъявлении квадрата, круга и ромба. И дополнительное снижение – при предъявлении треугольника.

Влияние спелеоклимата на организм человека обусловлено, в первую очередь, влиянием

аэроионов, действие которых усиливается при сниженной температуре [7; 8].

Повышение концентрации аэроионов в организме человека, помимо местного воздействия, оказывает влияние на формирование и скорость распространения потенциала действия, функционирование отдельных нервных клеток. Обращаясь к механизмам формирования потенциалов действия нервных клеток, можно утверждать, что изменение содержания Na^+ , K^+ , Cl^- неизбежно приведет к изменению механизмов формирования потенциалов действия при длительном воздействии спелеоклимата (10 дней). Мы полагаем, влияние соли на организм человека также отражается в некотором временном изменении функций коры больших полушарий головного мозга.

Через 7 дней после курса спелеоклимата время пЗМР снизилось при предъявлении квадрата, круга, ромба и треугольника, что отражает, как мы полагаем, снижение ежедневного поступления в организм аэроионов после окончания курса спелеоклиматотерапии.

Анализ ошибочности выполнения пЗМР показал, что на 3-й день посещения спелеокамеры снизилось количество ошибок при предъявлении квадрата, ромба и треугольника; и увеличилось при определении пЗМР на круг. На 10-й день посещения спелеокамеры количество ошибок при предъявлении квадрата продолжало снижаться, а количество ошибок при предъявлении ромба и треугольника увеличилось; количество ошибок при предъявлении круга уменьшилось относительно 3-го дня воздействия спелео. Подобные изменения отражают происходящие под влиянием аэроионов спелеокамеры изменения в механизмах формирования как отдельных ПД, так и в целом в механизмах формирования произвольного внимания, поскольку при увеличении времени пЗМР времени для обработки информации и фокусировки внимания при смещении его фокуса становится достаточно.

Через 7 дней после курса спелео ошибочность пЗМР увеличилась при предъявлении квадрата и круга, и уменьшилась при определении пЗМР на ромб и треугольник, что возможно, также обусловлено изменением уровня аэроионов в воздухе и в организме пациентов. Но это заставляет нас задуматься о том, является ли положительной для функционирования психических процессов в организме (в частности, внимания) подобная стимуляция организма аэроионами.

Полученные нами изменения укладываются в теорию корригирующего влияния спелеоклимата на организм человека [7, 9], которая гласит о перекрестной адаптации: адаптация организма к спелеоклимату запускает стресс-реализующие

системы, и на этом фоне позволяет системам организма восстановить нарушенное равновесие (например, нарушенное действием информационного стресса).

Исследования, посвященные влиянию спелеоклимата на спортсменов, подтвердили теорию корригирующего влияния спелеоклимата на организм человека. Так, Шаяхметова Э.Ш., в своей статье, посвященной изменению пЗМР у спортсменов-боксеров показала, что в восстановительном периоде как раз и происходит значительное замедление скорости реакции выбора (18,2 %) по сравнению с предсоревновательным периодом [10, 11]. В нашем же исследовании это наглядно демонстрируется снижением времени пЗМР через 7 дней после курса спелеоклимата и снижением ошибочности при предъявлении таких по форме сложных фигур, как ромб и треугольник, несмотря на увеличение количества ошибочности при предъявлении квадрата и круга.

ВЫВОДЫ

1. В состоянии покоя время пЗМР испытуемых зависит от формы предъявляемого стимула: оно максимально при предъявлении треугольника, минимально – при предъявлении квадрата и ромба, соответственно, ошибочность испытуемых выше при предъявлении треугольника.

2. Под влиянием спелеоклимата, на третий день посещения спелеокамеры (острая фаза адаптации) выявлено увеличение времени пЗМР при предъявлении квадрата, круга и ромба, снижение – при предъявлении треугольника. На десятый день посещения спелеокамеры произошло еще увеличение времени пЗМР при предъявлении квадрата, круга и ромба. И дополнительное снижение – при предъявлении треугольника.

3. Под влиянием спелеоклимата в условиях воздействия аэроионов происходит изменение произвольного внимания и сенсо-моторной реакции, как мы полагаем, за счет тонких физиологических взаимодействий на уровне синапсов и формирования ПД в центральной нервной системе, а также в результате переключения между сенсорными, ассоциативными и моторными зонами.

4. В результате снижения ежедневного поступления аэроионов в организм человека (через 7 дней после курса спелеоклимата) время пЗМР снизилось при предъявлении квадрата, круга, ромба и треугольника. Ошибочность пЗМР увеличилась при предъявлении квадрата и круга, и уменьшилась при предъявлении ромба и треугольника, что возможно, также обусловлено изменением уровня аэроионов в воздухе и в организме пациентов.

5. Таким образом, использование в методике изучения времени простой зрительно-моторной реакции на предъявление фигур разной формы позволяет провести оценку функционального состояния человека, с выходом на механизмы управления перцептивными процессами. Соответственно, использование подобной методики в изучении влияния немедикаментозных методов коррекции донозологического функционального состояния человека является оправданным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбатенко Н. П., Япрынцева О. А., Кравцова А. В., Дорохов Е. В. Особенности показателей простой зрительно-моторной реакции, внимания, памяти и адаптационных возможностей у студентов-медиков в течении учебного семестра. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2020;80:68-74.

2. Дорохов Е. В., Горбатенко Н. П., Яковлев В. Н., Япрынцева О. А. Системный анализ variability сердечного ритма у студентов в условиях информационного стресса и корригирующие возможности спелеоклиматотерапии. Вестник новых медицинских технологий. 2012;19(2):29-132.

3. Верихова Л. А. Спелеотерапия в России. Теория и практика лечения хронических заболеваний респираторного тракта в подземной сylvинитовой спелеолечебнице и наземных сylvинитовых спелеоклиматических камерах. Пермь; 2000.

4. Файнбург Г. З. Хроника событий 2017 г. В сфере спелеотерапии в калийных и соляных рудниках и спелеоклиматотерапии в наземных сylvинитовых спелеоклиматических камерах и «соляных пещерах». В сборнике: Пещеры. Сборник научных трудов. Пермь; 2017.

5. Семилетова В. А. Изменение мощностных характеристик биоэлектрической активности мозга человека под влиянием спелеоклиматотерапии. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Познание. 2021;(1):53-59. doi:10.37882/2500-3682.2021.01.14

6. Семилетова В. А., Дорохов Е. В., Нечаева М. С. Влияние спелеоклиматотерапии на фоновую ЭЭГ активность головного мозга человека. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021;77(1):116-120. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-116-120.

7. Есауленко И. Э., Дорохов Е. В., Горбатенко Н. П., Семилетова В. А., Жоголева О. А. Эффективность спелеоклиматотерапии у студентов в состоянии хронического стресса. Экология человека. 2015;(7):50-57.

8. Косяченко Г. Е., Николаева Е. А., Тишкевич Г. И. Особенности формирования лечебного эффекта от

пребывания в наземных спелеоклиматических камерах с применением в конструкции соляных материалов. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. 2016;(6):289-297.

9. Вавилова В. П., Вавилов А. М., Нечаева И. А., Вайман О. А., Попова Е. И. Эффективность спелеоклиматотерапии при совместной реабилитации часто болеющих детей и их родителей. Мать и дитя в Кузбассе. 2009; 36(1):41-44.

10. Шаяхметова Э. Ш. Динамика сенсомоторных показателей у высококвалифицированных боксеров в ходе годового тренировочного цикла Вестник ВЭГУ. 2012; 62(6):66-71.

11. Леонова Е.П., Буторина А.В., Данько О.А., Балдычева Н.В. Спелеоклиматотерапия в медицине и фитнесе. Научная мысль. 2019;7(1):105-108.

REFERENCES

1. Gorbatenko N. P., Yapryntseva O. A., Kravtsova A. V., Dorokhov E. V. Features of indicators of a simple visual-motor reaction, attention, memory and adaptive capabilities of medical students during the academic semester. Scientific and medical bulletin of the Central Chernozem region. 2020;80:68-74. (In Russ.).

2. Dorokhov E. V., Gorbatenko N. P., Yakovlev V. N., Yapryntseva O. A. System analysis of heart rate variability in students under information stress and corrective possibilities of speleoclimatotherapy. Bulletin of new medical technologies. 2012;19(2):29-132. (In Russ.).

3. Verikhova L. A. Speleotherapy in Russia. Theory and practice of treatment of chronic diseases of the respiratory tract in the underground sylvinitic speleological clinic and ground-based sylvinitic speleoclimatic chambers. Permian; 2000. (In Russ.).

4. Fainburg G. Z. Chronicle of events in 2017. In the field of speleotherapy in potash and salt mines and speleoclimatotherapy in ground-based sylvinitic speleoclimatic chambers and «salt caves». In the collection: Caves. Collection of scientific papers. Permian; 2017. (In Russ.).

5. Semiletova V. A. Changes in the power characteristics of the bioelectrical activity of the human brain under the influence of speleoclimatotherapy. Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Cognition. 2021;(1):53-59. doi:10.37882/2500-3682.2021.01.14. (In Russ.).

6. Semiletova V. A., Dorokhov E. V., Nechaeva M. S. Influence of speleoclimatotherapy on the background EEG activity of the human brain. Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2021;77(1):116-120. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-116-120. (In Russ.).

7. Esaulenko I. E., Dorokhov E. V., Gorbatenko N. P., Semiletova V. A., Zhogoleva O. A. The effectiveness of speleoclimatotherapy in students in a state of chronic stress. Human ecology. 2015;(7):50-57. (In Russ.).

8. Kosyachenko G. E., Nikolaeva E. A., Tishkevich G. I. Features of the formation of a therapeutic effect from staying in

ground speleoclimatic chambers with the use of salt materials in the structure. Modern problems of hygiene, radiation and environmental medicine. 2016;(6):289-297. (In Russ.).

9. Vavilova V. P., Vavilov A. M., Nechaeva I. A., Vaiman O. A., Popova E. I. Effectiveness of speleoclimatotherapy in joint rehabilitation of frequently ill children and their parents. Mother and child in Kuzbass. 2009; 36(1):41-44. (In Russ.).

10. Shayakhmetova E. Sh. Dynamics of sensorimotor parameters in highly qualified boxers during the annual training cycle. Vestnik VEGU. 2012; 62(6):66-71. (In Russ.).

11. Leonova E. P., Butorina A. V., Danko O. A., Baldycheva N. V. Speleoclimatotherapy in medicine and fitness. Scientific thought. 2019;7(1):105-108. (In Russ.).

ФАЗОВЫЙ СОСТАВ БИОМИНЕРАЛА ТАЗОВОЙ КОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ

Торба А. В.

Кафедра госпитальной хирургии, урологии и онкологии, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», 91045, кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, Луганск, Луганская Народная Республика

Для корреспонденции: Торба Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, урологии и онкологии, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», e-mail: alexandr_v_torba@mail.ru

For correspondence: Alexandr V. Torba, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Surgery and Oncology, SE LPR Saint Luka Lugansk State Medical University, e-mail: alexandr_v_torba@mail.ru

Information about authors:

Torba A. V., <http://orcid.org/0000-0001-6341-5746>

РЕЗЮМЕ

Целью научного исследования является установление динамики изменения фазового состава биологического минерала тазовой кости (БМТК) у белых крыс различного возраста со стрептозотоцин-индуцированным диабетом (СИД). В исследовании использованы белые крысы инфантильного (45-50 г в возрасте 1 месяца, И), ювенильного (135-150 г в возрасте 3 месяцев, Ю) и предстарческого возраста (290-310 г в возрасте 17-18 месяцев, Пс). СИД индуцировали однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина в дозе 55 мг/кг (по 35 крыс каждого возраста, ИСИД-, ЮСИД- и ПсСИД-группы). Контролем служили интактные животные (по 35 крыс каждого возраста, ИК-, ЮК- и ПсК-группы). Все дифрактограммы были получены с помощью дифрактометра ДРОН-2,0 и гониометрической приставки ГУР-5 с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения ($\lambda=0,1542$ нМ). Используя метод внутреннего контроля определяли содержание в БМТК основных фаз - витлокита (аморфного фосфата кальция), кальцита (карбоната кальция) и гидроксилпатита (кристаллического фосфата кальция). СИД приводил к дестабилизации фазового состава БМТК: снижению содержания гидроксилпатита и увеличению содержания витлокита и кальцита. В группе ПсСид отклонения нарастали в ходе всего эксперимента, а в группах ИСИД и ЮСИД с 60 суток намечалась тенденция к стабилизации выявленных отклонений. В итоге, к 90 суткам в ИСИД содержание гидроксилпатита понижалось на 3,07%, а содержание витлокита и кальцита возрастало на 10,04% и 7,66%. Для ЮСИД аналогичные отклонения составили 4,75%, 13,33% и 6,77%, а для ПсСИД - 4,00%, 9,00% и 9,01%. Фазовый состав БМТК при СИД характеризуется снижением содержания гидроксилпатита и увеличением содержания витлокита и кальцита. В предстарческом возрасте данные отклонения нарастают в ходе всего эксперимента, а у инфантильных и ювенильных крыс с 60 суток намечается тенденция к стабилизации.

Ключевые слова: крысы, стрептозотоцин, диабет, костный минерал, фазовый состав.

PHASE COMPOSITION OF BONE MINERAL OF THE HIPBONE IN STREPTOZOTOCINE-INDUCED DIABETIC RATS OF DIFFERENT AGES

Torba A. V.

Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk

SUMMARY

Objective: to investigate dynamic changes of phase composition of bone mineral of the hipbone (BM) in streptozotocine-induced diabetic (SID) rats of different ages. Materials and methods: 210 male rats were selected for the experiment and three age groups were formed as follows: infantile animals (INF, aged 1 month, body weight – 45-50 g), juvenile (JUV, aged 3 months, body weight – 135-150 g), and of pre-senile age (PSe, aged 17-18 months, body weight – 290-310 g). SID was caused by a single intraperitoneal injection of streptozotocin in dosage 55 mg/kg (35 animals in each age group; groups INFSID, JUVSID, and PSeSID). The controls for each group were the intact animals (35 animals; INFC, JUVc, and PSeC). X-ray scatter analysis was performed by means of DRON-2 diffractometer. Parameters of analysis were like the following: copper $\text{K}\alpha$ radiation ($\lambda=0.1542$ nM); voltage and amperage were 30 kV and 10 mA. Using the method of internal control, the content in bone mineral of the hipbone whitlockite (amorphous calcium phosphate), calcite (calcium carbonate) and hydroxylapatite (crystalline calcium phosphate) was determined. SID led to the destabilization of the phase composition of BM: a decrease in the content of hydroxylapatite and an increase in the content of vitlockite and calcite. In the PSeSID group destabilization of the phase composition of BM progressed during of the experiment, and in the INFSID and JUVSID groups from the 60th day deviations started to return to normal values. By the 90th day in the INFSID group shares of whitlockite and calcite exceeded those of the controls by 10.04% and 7.66% while share of hydroxylapatite decreased by 3.07% while in JUVSID group these values decreased by 13.33%, 6.77 and 4.75% and in PSeSID group – by 9.00%, 9.01% and 4.00% also in comparison with the controls. SID results in instability of the phase composition of BM. Instability manifestations include decrease

share of hydroxylapatite and increase shares of whitlockite and calcite. In the PSeSID group destabilization of the phase composition of BM progressed during of the experiment, and in the INFSID and JUVSID groups from the 60th day deviations started to return to normal values.

Key words: rats, streptozotocin, diabetes, bone mineral, phase composition.

Сахарный диабет - это хроническое заболевание, вызванное генетической или приобретенной недостаточностью выработки поджелудочной железой инсулина или недостаточной активностью инсулина. Это вызывает повышение концентрации глюкозы в крови, что, в свою очередь, приводит к повреждению органов и систем [1].

Существует несколько основных типов сахарного диабета - тип 1, тип 2, латентный аутоиммунный диабет взрослых и др. При диабете 1 типа, происходит недостаточная выработка инсулина или полное его отсутствие, при этом пациент нуждается в ежедневных инъекциях инсулина для поддержания контроля уровня глюкозы в крови [2]. Диабет 2 типа чаще встречается у взрослых и составляет около 85-90% всех случаев диабета [3]. Латентный аутоиммунный диабет у взрослых, в целом, имеет те же причины и механизмы развития, что и сахарный диабет 1 типа, однако симптомы и признаки данного заболевания характерны для сахарного диабета 2 типа, что затрудняет выявление и постановку верного диагноза [4].

Количество больных диабетом во всем мире весьма высоко и составляет, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, более 400 миллионов человек. Это число может удвоиться к 2040 году [5]. Во всем мире каждый 11 взрослый имеет сахарный диабет. При этом доля латентного аутоиммунного диабета составляет около 10% у пациентов старше 35-40 лет, а в группах, охватывающих лиц моложе 35 лет, достигает 25% [6].

Постоянно высокий уровень глюкозы в крови у больных диабетом может привести к серьезным заболеваниям различных органов и систем. Одним из осложнений сахарного диабета является диабетическая остеопатия, которая приводит к развитию остеопенического синдрома и остеопороза [7]. Существует множество исследований, посвященных изучению состояния скелета при сахарном диабете, однако как правило, они посвящены исследованию риска переломов при сахарном диабете 2 типа, что связано с более высокой его распространенностью [8; 9]. Однако морфогенез скелета при сахарном диабете 1 типа и латентном аутоиммунном диабете, исследован крайне отрывочно.

Цель данного исследования – установить динамику изменения фазового состава биологического минерала тазовой кости (БМТК) у белых

крыс различного возраста со стрептозототцин-индуцированным диабетом (СИД).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы белые крысы инфантильного (с исходной массой 45-50 г в возрасте 1 месяца, И), ювенильного (с исходной массой 135-150 г в возрасте 3 месяцев, Ю) и предстарческого возраста (с исходной массой 290-310 г в возрасте 17-18 месяцев, Пс) (всего 210 животных, Таблица 1). Исследования были проведены с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). На проведение исследования получено разрешение комиссии по вопросам биоэтики «Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки», протокол № 2 от 20.05.2019 г.

Сахарный диабет индуцировали однократным внутривентральным введением стрептозототцина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 55 мг/кг [10], растворенного в 0,1 М цитратном буфере с pH=4,5 (по 35 крыс каждого возраста, группы ИСИД, ЮСИД и ПсСИД). Крысам обеспечивали доступ к достаточному количеству комбикорма, а питьевую воду в первые сутки после инъекции заменяли достаточным количеством 20% водного раствора сахарозы, а на вторые-третьи сутки - 10% водным раствором сахарозы. С четвертых суток животные переводились на обычную питьевую воду [11]. Через трое суток после инъекции диабетический статус каждого животного подтверждался путем измерения уровней глюкозы в крови из хвостовой вены, взятых через шесть часов после приема пищи. Уровень глюкозы анализировали с помощью глюкозооксидазного метода [12], используя стандартные наборы реактивов CORMAY LDL DIRECT (Польша), и выражали в ммоль/л сыворотки крови. В исследование в дальнейшем были включены только крысы с уровнем глюкозы в крови ≥ 12 ммоль/л. Контролем служили интактные животные (по 35 крыс каждого возраста, группы ИК, ЮК и Пс). Точкой отсчета начала эксперимента считали время верификации гипергликемии, либо ему соответствующее для контрольных групп; сроки эксперимента составили 7, 15, 30, 60 и 90 суток.

Таблица 1

Схема эксперимента и распределение животных

Группа	Продолжительность эксперимента в сутках					
	7	15	30	60	90	Всего
Инфантильные						
ИК	7	7	7	7	7	35
ИСИД	7	7	7	7	7	35
Ювенильные						
ЮК	7	7	7	7	7	35
ЮСИД	7	7	7	7	7	35
Предстарческого возраста						
ПсК	7	7	7	7	7	35
ПсСИД	7	7	7	7	7	35

По завершении эксперимента (с 7 по 90 сутки) животных анестезировали эфиром и декапитировали, выделяли левые тазовые кости и исследовали с помощью дифрактометра ДРОН-2,0 и гониометрической приставки ГУР-5 с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения ($\lambda=0,1542$ нМ) с напряжением и силой тока на рентгеновской трубке 30 кВ и 10 мА. Образцы тазовой кости, измельченной до порошкообразного состояния сканировали непрерывно при скорости $0,05^\circ 2\theta/60$ секунд в диапазоне углов дифракции $3^\circ-37^\circ$. Наиболее интенсивная группа дифракционных пиков костного минерала находилась при режиме съемки 2θ в угловом диапазоне $15,5-17,0^\circ$, что при использовании рентгеновской трубки с медным излучением ($\lambda=0,1542$ 10-10 М) соответствует межплоскостным расстояниям $2,637-2,885$ 10-10 М [13].

Центральное место в блоке рефлексов занимает рефлекс гидроксилапатита (кристаллического фосфата кальция) с межплоскостным расстоянием $2,798$ 10-10 М. Для витлокита (аморфного фосфата кальция) выделяется рефлекс с межплоскостным расстоянием $2,607$ (9 баллов по шкале интенсивности), а для кальцита (карбоната кальция) – с межплоскостным расстоянием $3,029$ (10 баллов по шкале интенсивности). После расчета межплоскостных расстояний основных фаз костного биологического минерала определяли высоту их дифракционных пиков. Используя метод внутреннего контроля определяли процентное содержание в БМТК каждого из этих компонентов [14].

Для каждой группы рассчитывались среднее значение и стандартные ошибки, для сравнения между группами использовался двусторонний Т-критерий Стьюдента при уровне значимости $P<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе ИК регистрировалась стабилизация фазового состава БМТК. За время наблюдения в группе ИК процентное содержание кристаллической фазы (гидроксилапатита) в БМТК увеличилось с $65,41\pm 0,30\%$ до $67,34\pm 0,12\%$, а доля аморфных компонентов – кальцита и витлокита уменьшилась с $16,30\pm 0,20\%$ до $14,64\pm 0,18\%$ и с $18,29\pm 0,19\%$ до $18,02\pm 0,20\%$ (Таблица 2).

У животных группы ЮК БМТК продолжал кристаллизоваться: в период наблюдения содержание гидроксилапатита в нем увеличилось с $70,46\pm 0,18\%$ до $71,13\pm 0,22\%$, а содержание кальцита и витлокита уменьшилось с $13,17\pm 0,13\%$ до $12,53\pm 0,16\%$ и с $16,37\pm 0,13\%$ до $16,34\pm 0,12\%$ соответственно.

В группе ПсК в период наблюдения содержание кристаллической фазы в БМТК уменьшилось с $70,94\pm 0,19\%$ до $69,23\pm 0,23\%$, а содержание карбоната кальция и аморфного фосфата кальция увеличилось с $12,86\pm 0,14\%$ до $13,57\pm 0,15\%$ и с $16,21\pm 0,24\%$ до $17,20\pm 0,19\%$ соответственно.

СИД у подопытных животных сопровождался снижением массы тела, которое прогрессировало с увеличением длительности эксперимента. В группе ИСИД этот показатель с 15 по 90 сутки эксперимента был меньше одновозрастного контроля на $8,36\%$, $13,01\%$, $15,05\%$ и $12,91\%$, в группе ЮСИД – на $7,70\%$, $8,47\%$, $10,80\%$ и $11,86\%$, а в группе ПсСИД – на $8,11\%$, $10,69\%$, $12,42\%$ и $17,34\%$ соответственно. При этом уровень глюкозы в крови в группе ИСИД был больше контроля с 7 по 90 сутки на $277,18\%$, $350,22\%$, $328,09\%$, $200,39\%$ и $172,41\%$, в группе ЮСИД – на $165,58\%$, $188,30\%$, $336,36\%$, $280,88\%$ и $226,06\%$, а в группе ПсСИД – на $96,32\%$, $151,86\%$, $181,16\%$, $210,67\%$ и $263,77\%$.

СИД в условиях стойкой гипергликемии сопровождался выраженной дестабилизацией фазового состава БМТК.

В группе ИСИД содержание витлокита в БМТК превышало контрольное с 7 по 90 сутки на 6,55%, 4,76%, 4,21%, 5,59% и 10,04%, а содержание кальцита с 7 по 60 сутки – на 4,97%, 7,33%, 8,90% и 7,66%. Естественно, содержание кристаллической фазы – гидроксилapatита с 7 по 90 сутки было меньше значений контроля на 3,07%, 3,13%, 3,27%, 3,29% и 3,07%.

У животных группы ЮСИД в БМТК в первую очередь уменьшалось содержание кристаллического фосфата кальция: с 7 по 90 сутки эксперимента оно было меньше значений группы ЮК на 2,61%, 4,51%, 5,13%, 4,96% и 4,75%. Содержание аморфных составляющих наоборот возрастало, и с 7 по 90 сутки эксперимента содержание кальцита было больше значений группы ЮК на 4,72%, 6,61%, 7,45%, 8,55% и 6,77%, а содержание витлокита – на 7,44%, 14,26%, 16,46%, 14,98% и 13,33%.

Таблица 2

Результаты фазового рентгеноструктурного анализа биоминерала тазовой кости белых крыс в зависимости от возраста животных и длительности эксперимента (X±Sx)

Группа	Сроки, сут.	Содержание в биоминерале тазовой кости		
		Кальцита, %	Гидроксилapatита, %	Витлокита, %
ИК	7	16,30±0,20	65,41±0,30	18,29±0,19
	15	16,09±0,16	65,53±0,23	18,38±0,23
	30	15,42±0,18	66,00±0,19	18,58±0,21
	60	15,11±0,18	66,48±0,23	18,41±0,19
	90	14,64±0,18	67,34±0,12	18,02±0,20
ИСИД	7	17,11±0,19*	63,40±0,22*	19,49±0,21*
	15	17,27±0,21*	63,48±0,21*	19,26±0,17*
	30	16,80±0,16*	63,84±0,23*	19,36±0,25*
	60	16,27±0,18*	64,29±0,25*	19,44±0,26*
	90	14,89±0,19	65,28±0,21*	19,83±0,14*
ЮК	7	13,17±0,13	70,46±0,18	16,37±0,13
	15	13,05±0,18	70,66±0,23	16,29±0,19
	30	12,85±0,15	70,88±0,19	16,27±0,21
	60	12,68±0,14	71,04±0,19	16,28±0,13
	90	12,53±0,16	71,13±0,22	16,34±0,12
ЮСИД	7	13,79±0,17*	68,62±0,19	17,58±0,17*
	15	13,91±0,18*	67,47±0,22*	18,61±0,07*
	30	13,80±0,18*	67,24±0,20*	18,95±0,14*
	60	13,77±0,15*	67,52±0,23*	18,72±0,11*
	90	13,38±0,14*	68,10±0,23*	18,51±0,18*
ПсК	7	12,86±0,14	70,94±0,19	16,21±0,24
	15	13,04±0,18	70,47±0,22	16,48±0,19
	30	13,10±0,15	70,10±0,23	16,80±0,16
	60	13,20±0,15	69,60±0,27	17,20±0,25
	90	13,57±0,15	69,23±0,23	17,20±0,19
ПсСИД	7	13,43±0,19*	69,78±0,20*	16,78±0,14
	15	13,77±0,16*	69,16±0,25*	17,07±0,15*
	30	14,28±0,15*	68,01±0,20*	17,71±0,15*
	60	14,61±0,18*	66,93±0,18*	18,45±0,14*
	90	14,79±0,13*	66,46±0,20*	18,75±0,19*

Примечание: * - обозначает статистически значимое отличие от одновозрастной контрольной группы (p<0,05).

В группе ПсСИД содержание кристаллического фосфата кальция также уменьшалось: с 7 по 90 сутки эксперимента оно было меньше значений группы ПсК на 1,53%, 1,87%, 2,98%, 3,83% и 4,00%. Содержание аморфных составляющих возрастало, и с 7 по 90 сутки эксперимента содержание кальцита было больше значений 1-й группы на 4,48%, 5,62%, 9,04%, 10,71% и 9,01%, а содержание витлокита – на 3,56%, 3,54%, 5,38%, 7,26% и 9,00%.

ОБСУЖДЕНИЕ

У инфантильных и ювенильных контрольных животных фазовый состав БМТК в ходе наблюдения стабилизировался, а в предстарческом возрасте нарастала степень его аморфности, что является отражением развития возрастзависимого остеопороза [15].

При старении дефицит антиоксидантов приводит к повышенным уровням активных форм кислорода и индукции окислительного стресса, что, в свою очередь, способствует измененной передаче сигналов и повреждению клеток костной ткани [16]. В результате процессы старения в скелете, характеризуются низким уровнем образованием костной ткани, высоким уровнем апоптоза остеобластов и остеоцитов, увеличением активности резорбтивных процессов и потерей костной массы [17]. Это приводит и к накоплению аморфных составляющих в БМТК в условиях сенильного остеопороза.

СИД у подопытных животных сопровождался снижением массы тела и значительным увеличением уровня глюкозы крови, что характерно для развития сахарного диабета 1 типа [18]. Также СИД приводил к дестабилизации фазового состава БМТК, о чем свидетельствует увеличение степени его аморфности – снижение содержания кристаллической фазы – гидроксилатапата и увеличение содержания аморфных составляющих – витлокита и кальцита. У животных предстарческого возраста данные отклонения нарастали в ходе всего эксперимента, а у инфантильных и ювенильных крыс с 60 суток намечалась тенденция к стабилизации выявленных отклонений.

Стойкая гипергликемия при СИД сопровождается абсолютным недостатком инсулина и повышенным образованием конечных продуктов глубокого гликирования (КПГГ), индукцией окислительного стресса и воспалением [19]. Эти факторы влияют на увеличение количества остеокластов и снижению количества остеобластов и уровня костеобразования [20].

КПГГ и их рецепторная система также индуцируют проявления окислительного стресса и усугубляют нарушение равновесия функци-

ональной активности остеобластов и остеокластов, что приводит в итоге к потере костной массы. Кроме того, КПГГ накапливаясь в органическом компоненте кости образуют поперечные сшивки в волокнах коллагена, что может приводить к нарушению процессов минерализации и накоплению аморфного компонента в БМТК [19; 21].

Признаки стабилизации уровня глюкозы в крови и изменений фазового состава БМТК у инфантильных и ювенильных крыс после 60 суток эксперимента, вероятно, можно объяснить следующим образом. По данным D.A. Rees и J.C. Alcolado у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом плотность β -клеток на единицу площади островков поджелудочной железы и уровни инсулина с увеличением длительности эксперимента постепенно увеличивались, что указывает на механизм частичного сглаживания симптомов экспериментального диабета [10]. Тот факт, что у крыс предстарческого возраста нарушение фазового состава БМТК усугублялось в ходе всего эксперимента, вероятно, объясняется тем, что при старении, как и при стрептозотоцин-индуцированном диабете нарастают уровни окислительного стресса и образования КПГГ [21].

У инфантильных животных изменения фазового состава БМТК выражены в несколько меньшей степени, чем у ювенильных, что может объясняться высокой скоростью упорядочивания состава костного минерала в данный возрастной период [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фазовый состав биологического минерала тазовой кости при стрептозотоцин-индуцированном диабете дестабилизируется, что отражается в снижении содержания кристаллической фазы – гидроксилатапата и увеличении содержания аморфной фазы – витлокита и кальцита. В предстарческом возрасте данные отклонения нарастают в ходе всего эксперимента, а у инфантильных и ювенильных крыс с 60 суток намечается тенденция к стабилизации выявленных отклонений. У инфантильных животных изменения фазового состава биологического минерала тазовых костей выражены в несколько меньшей степени, чем у ювенильных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jiao H., Xiao E., Graves D. T. Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing. Current Osteoporosis

Reports. 2015;13(5):327–335. doi:10.1007/s11914-015-0286-8.

2. Devaraja J., Jacques R., Paggiosi M., Clark C., Dimitri P. Impact of Type 1 Diabetes Mellitus on Skeletal Integrity and Strength in Adolescents as Assessed by HRpQCT. *JBMR Plus*. 2020;4(11):e10422. doi:10.1002/jbm4.10422.

3. Costantini S., Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World Journal of Diabetes*. 2019;10(8):421–445. doi:10.4239/wjd.v10.i8.421.

4. Li J., Zhang Y., Zhang J., Dong R., Guo J., Zhang Q. Oxidative Stress and Its Related Factors in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *BioMed Research International*. 2021;2021:5676363. doi:10.1155/2021/5676363.

5. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.

6. Laugesen E., Østergaard J. A., Leslie R. D. G. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabetic Medicine*. 2015;32(7):843–852. doi:10.1111/dme.12700.

7. Fernandes T., Gonçalves L., Zagalo C., Brito J. Bone and the regulation of glucose metabolism. *Annals of Medicine*. 2019;51(Suppl1):49. doi:10.1080/07853890.2018.1561913.

8. Kanazawa I., Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Internal Medicine*. 2018;57(19):2773–2785. doi:10.2169/internalmedicine.0905-18.

9. Romero-Díaz C., Duarte-Montero D., Gutiérrez-Romero S. A., Mendivil C. O. Diabetes and Bone Fragility. *Diabetes Therapy*. 2021;12(1):71–86. doi:10.1007/s13300-020-00964-1.

10. Rees D. A., Alcolado J. C. Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2005;22(4):359–370. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x.

11. Alatawi F. S., Faridi U. A., Alatawi M. S. Effect of treatment with vitamin D plus calcium on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26(8):1208–1213. doi:10.1016/j.jsps.2018.07.012.

12. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь; 1982.

13. Миркин Л. И. Рентгеноструктурный анализ. Индексирование рентгенограмм: справочное руководство. М.: Наука; 1981.

14. Лузин В. И. Применение рентгеноструктурного анализа для исследования фазового состава костного минерала. *Український морфологічний альманах*. 2005;3(4):61–64.

15. Goltzman D. The Aging Skeleton. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1164:153–160. doi:10.1007/978-3-030-22254-3_12.

16. Almeida M. Aging and Oxidative Stress: A New Look at Old Bone. *IBMS BoneKEy*. 2010;7(10):340–352.

17. Emami A. J., Toupadakis C. A., Telek S. M., Fyhrle D. P., Yellowley C. E., Christiansen B. A. Age dependence of systemic bone loss and recovery following femur fracture in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(1):157–170. doi:10.1002/jbmr.3579.

18. Dhaon P., Shah V. N. Type 1 diabetes and osteoporosis: A review of literature. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;18(2):159–165. doi:10.4103/2230-8210.129105.

19. Yamamoto M., Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Current Osteoporosis Reports*. 2016;14(6):320–326. doi:10.1007/s11914-016-0332-1.

20. Hamada Y., Fujii H., Fukagawa M. Role of oxidative stress in diabetic bone disorder. *Bone*. 2009;45(Suppl 1):S35–38. doi:10.1016/j.bone.2009.02.004.

21. Roy R., Boskey A., Bonassar L. J. Processing of Type I Collagen Gels Using Non-Enzymatic Glycation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2010;93(3):843–851. doi:10.1002/jbm.a.32231.

REFERENCES

1. Jiao H., Xiao E., Graves D. T. Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing. *Current Osteoporosis Reports*. 2015;13(5):327–335. doi:10.1007/s11914-015-0286-8.

2. Devaraja J., Jacques R., Paggiosi M., Clark C., Dimitri P. Impact of Type 1 Diabetes Mellitus on Skeletal Integrity and Strength in Adolescents as Assessed by HRpQCT. *JBMR Plus*. 2020;4(11):e10422. doi:10.1002/jbm4.10422.

3. Costantini S., Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World Journal of Diabetes*. 2019;10(8):421–445. doi:10.4239/wjd.v10.i8.421.

4. Li J., Zhang Y., Zhang J., Dong R., Guo J., Zhang Q. Oxidative Stress and Its Related Factors in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *BioMed Research International*. 2021;2021:5676363. doi:10.1155/2021/5676363.

5. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.

6. Laugesen E., Østergaard J. A., Leslie R. D. G. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabetic Medicine*. 2015;32(7):843–852. doi:10.1111/dme.12700.

7. Fernandes T., Gonçalves L., Zagalo C., Brito J. Bone and the regulation of glucose metabolism. *Annals of Medicine*. 2019;51(Suppl1):49. doi:10.1080/07853890.2018.1561913.

8. Kanazawa I., Sugimoto T. Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Internal Medicine*. 2018;57(19):2773–2785. doi:10.2169/internalmedicine.0905-18.

9. Romero-Díaz C., Duarte-Montero D., Gutiérrez-Romero S. A., Mendivil C. O. Diabetes and Bone Fragility. *Diabetes Therapy*. 2021;12(1):71–86. doi:10.1007/s13300-020-00964-1.
10. Rees D. A., Alcolado J. C. Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2005;22(4):359-370. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01499.x.
11. Alatawi F. S., Faridi U. A., Alatawi M. S. Effect of treatment with vitamin D plus calcium on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;26(8):1208–1213. doi:10.1016/j.jsps.2018.07.012.
12. Kolb V. G., Kamyshnikov V. S. *Clinical Chemistry Handbook*. Minsk: Belarus, 1982. (In Russ.).
13. Mirkin L. I. *X-ray analysis. Indexing radiographs: guide*. M.: Nauka, 1981. (In Russ.).
14. Luzin V. I. Application of X-ray analysis to study the phase composition of bone mineral. *Ukrainian morphological almanac*. 2005;3(4):61-64. (In Russ.).
15. Goltzman D. The Aging Skeleton. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1164:153-160. doi:10.1007/978-3-030-22254-3_12.
16. Almeida M. Aging and Oxidative Stress: A New Look at Old Bone. *IBMS BoneKEy*. 2010;7(10):340-352.
17. Emami A. J., Toupadakis C. A., Telek S. M., Fyhrie D. P., Yellowley C. E., Christiansen B. A. Age dependence of systemic bone loss and recovery following femur fracture in mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(1):157–170. doi:10.1002/jbmr.3579.
18. Dhaon P., Shah V. N. Type 1 diabetes and osteoporosis: A review of literature. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;18(2):159–165. doi:10.4103/2230-8210.129105.
19. Yamamoto M., Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Current Osteoporosis Reports*. 2016;14(6):320–326. doi:10.1007/s11914-016-0332-1.
20. Hamada Y., Fujii H., Fukagawa M. Role of oxidative stress in diabetic bone disorder. *Bone*. 2009;45(Suppl 1):S35-38. doi:10.1016/j.bone.2009.02.004.
21. Roy R., Boskey A., Bonassar L. J. Processing of Type I Collagen Gels Using Non-Enzymatic Glycation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2010;93(3):843–851. doi:10.1002/jbm.a.32231.

УДК: 577.121.2:57.004:612.43:612.617

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-1-55-60

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ФОНЕ ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Чигринский Е. А.¹, Конвай В. Д.¹, Герунов Т. В.², Герунова Л. К.²

¹Кафедра биохимии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, ул. Ленина 12, Омск, Россия

²Кафедра диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина», 644008, Институтская площадь 1, Омск, Россия

Для корреспонденции: Чигринский Евгений Александрович, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, chigrinski@list.ru

For correspondence: Eugene A. Chigrinski, PhD, Department of Biochemistry, Omsk State Medical University, e-mail: chigrinski@list.ru

Information about authors:

Chigrinski E. A., <http://orcid.org/0000-0002-0844-4090>

Konvay V. D., <http://orcid.org/0000-0002-9082-3507>

Gerunov T. V., <http://orcid.org/0000-0002-5594-2666>

Gerunova L. K., <http://orcid.org/0000-0003-0835-9352>

РЕЗЮМЕ

Авторами изучены метаболические нарушения в органах репродуктивной системы крыс при острой алкогольной интоксикации этанолом на фоне интенсивных физических нагрузок. Эксперимент проводили на 64 крысах-самцах с массой тела 200–220 г, которых делили на 6 групп. У крыс моделировали состояние утомления при воздействии интенсивных физических нагрузок, этанола и сочетанном действии указанных факторов. После завершения опыта в сыворотке крови определяли концентрацию молочной и мочевой кислот и общего тестостерона, а в гомогенатах репродуктивных органов – содержание мочевой кислоты и малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы и каталазы. Метаболические нарушения в органах репродуктивной системы экспериментальных животных при сочетанном воздействии интенсивных физических нагрузок и острой алкогольной интоксикации характеризуются накоплением молочной и мочевой кислот, а также малонового диальдегида на фоне снижения эффективности антиоксидантной системы, о чем свидетельствует угнетение супероксиддисмутазы и каталазы, которые являются первым звеном антиоксидантной защиты. Данные биохимические сдвиги указывают на развитие острого нарушения метаболизма пуринов и окислительного стресса в органах репродуктивной системы, что ведет к снижению уровня общего тестостерона в сыворотке крови.

Ключевые слова: интенсивные физические нагрузки, алкогольная интоксикация, репродуктивная система, окислительный стресс, крысы.

METABOLIC DISORDERS IN THE ORGANS OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN RATS DURING ACUTE ALCOHOL INTOXICATION UNDER EXCESSIVE EXERCISE

Chigrinski E. A.¹, Konvay V. D.¹, Gerunov T. V.², Gerunova L. K.²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Omsk State Agricultural University, Omsk, Russia

SUMMARY

The authors studied metabolic disorders induced with ethanol in the organs of the reproductive system of rats during acute alcohol intoxication under intense physical stress. The experiment was carried out on 64 male rats weighing 200–220 g, which were divided into 6 groups. On completion of the experiment, the concentration of lactic and uric acids and total testosterone as well was determined in the blood serum, whereas in homogenates of the reproductive organs there were evaluated the content of both uric acid and malondialdehyde, as well as the activity of superoxide dismutase and catalase. Metabolic disorders in the reproductive organs of experimental animals which have been exposed to the combined effect of intense physical exertion and acute alcohol intoxication are characterized by the accumulation of lactic and uric acids, as well as malondialdehyde with decline in the efficiency of the antioxidant system. Those biochemical shifts indicate the development of oxidative stress in the organs of the reproductive system, which leads to a decrease in testosterone production.

Keywords: excessive exercise, alcohol intoxication, reproductive system, oxidative stress, rats

Многочисленные исследования доказывают, что физические нагрузки высокой интенсивности способны оказывать влияние на функцию половых желез [1 - 5]. Однако крайне мало исследований, направленных на выявление особенностей сочетанного действия на организм человека интенсивных физических нагрузок (ИФН) и других факторов. Одним из таких факторов может быть острая алкогольная интоксикация (ОАИ), так как злоупотреблению спиртными напитками нередко предшествуют ИФН. В связи с этим актуальным является изучение биохимических процессов, происходящих в организме и органах репродуктивной системы, в частности, при одновременном действии на организм ИФН и ОАИ.

Цель данной работы – установить метаболические нарушения в органах репродуктивной системы крыс при острой алкогольной интоксикации этанолом на фоне интенсивных физических нагрузок.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был проведен на 64 белых крысах-самцах с массой тела 200–220 г. Методом случайной выборки крыс делили на 6 групп: 1-ю группу составили интактные крысы (n=15); 2-ю группу – контрольные животные, которые плавали без груза по усредненному времени (n=15); 3-ю – контрольные крысы, получавшие физраствор вместо этилового спирта (n=15); 4-ю – крысы, подвергнутые ИФН по методу В.В. Корняковой с соавт., 2009 [6], плававшие с грузом 10% от массы тела (n=12); 5-ю – крысы, получавшие этанол (n=10); 6-ю – крысы, подвергнутые ИФН в сочетании с ОАИ (n=12). Введение этанола крысам 5 и 6-й групп осуществлялось внутривенно в дозе 4 г/кг массы тела. При этом необходимо отметить, что крысы 6-й группы получали этиловый спирт после воздействия на них ИФН. Спустя два часа после введения этанола, животных выводили из опыта.

Выведение крыс из эксперимента осуществляли при помощи ингаляционного наркоза со взятием крови из сердца, а внутренние органы прижизненно фиксировали в жидком азоте. В сыворотке крови определяли концентрацию молочной и мочевой кислот унифицированными методами исследования, а также концентрацию общего тестостерона иммуноферментным методом анализа. В гомогенатах семенников, эпидидимиса и простаты определяли содержание мочевой кислоты и малонового диальдегида [7], а также активность ферментов антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы (СОД; КФ 1.15.1.1) [8] и каталазы (КАТ; КФ 1.11.1.6) [9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием непараметри-

ческих критериев Н–Краскела–Уоллиса и U–критерия Манна–Уитни. Результаты представлены как Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль. С учетом поправки Бонферрони при парных сравнениях различия считали статистически значимыми при $p < 0,0125$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя данные, полученные в ходе эксперимента, можно отметить, что крысы, подвергнутые ИФН (3-я группа) имели высокий уровень лактата и урата на фоне снижения концентрации тестостерона в сравнении с 1-й группой (табл. 1). В семенниках крыс 3-й группы отмечается статистически значимое увеличение содержания мочевой кислоты и малонового диальдегида на фоне снижения активности СОД и КАТ (табл. 2). Это может свидетельствовать о нарушении функции семенников, что могло способствовать отмеченному выше снижению уровня тестостерона в крови животных. Похожие изменения биохимических показателей отмечаются и в других репродуктивных органах у животных, подвергнутых ИФН (табл. 3 и табл.4).

Воздействие на организм крыс 4-й группы ОАИ сопровождалось увеличением в крови молочной и мочевой кислот в сравнении со 2-й группой (табл. 1). Кроме того, у крыс, перенесших ОАИ, отмечалось снижение уровня общего тестостерона. В семенниках у животных повышается содержание мочевой кислоты, а уровень малонового диальдегида статистически значимо не отличается от контроля (2-й группы). Аналогичная картина отмечается в простате (табл. 4), а в эпидидимисе, напротив, отмечается статистически значимое увеличение малонового диальдегида, содержание мочевой кислоты статистически значимо не отличается от контроля (2-й группы) (табл. 3). Активность ферментов антиоксидантной системы при этом во всех изучаемых органах превышает контрольные значения (табл. 2, табл.3, табл.4), это может быть связано с индукцией синтеза молекул ферментов через факторы транскрипции, например, антиоксидант-респонсивный элемент (ARE) [10].

Введение острой дозы этанола крысам, перенесшим ИФН (5-я группа), вызвало более значительное повышение лактата и урата на фоне снижения уровня общего тестостерона в крови по сравнению с введением этой же дозы интактным крысам (4-я группа) (табл. 1). Кроме того, в органах репродуктивной системы у крыс 5-й группы отмечено более интенсивное накопление мочевой кислоты и малонового диальдегида (табл. 2, табл.3, табл.4). Введение крысам 5-й группы этанола не вызывало повышения активности ферментов СОД и КАТ, так как ИФН,

предшествующие этому введению, вызывали истощение резервов антиоксидантной системы в репродуктивных органах, что указывает на интенсификацию окислительного стресса (табл. 2, табл.3, табл.4). Данные статистически значимо отличаются как в сравнении с 4-й, так и с 3-й

группой. Это указывает на то, что сочетанное воздействие двух изучаемых факторов вызывает более выраженные биохимические сдвиги в органах репродуктивной системы, чем действие этанола или физической нагрузки в отдельности.

Таблица 1

Изменение биохимических показателей сыворотки крови у крыс, подвергнутых острой алкогольной интоксикации на фоне интенсивных физических нагрузок, Me (Q1–Q3)

Группа	Показатель		
	Молочная кислота, ммоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	Тестостерон общий, нмоль/л
1-я (n=15)	6,88 (6,23–7,69)	77,2 (61,6–88,2)	16,2 (13,2–19,3)
2-я (n=15)	6,54 (5,68–7,33)	80,4 (67,0–96,1)	17,5 (15,3–20,3)
3-я (n=12)	10,9 (10,2–11,3) p[1]=0,0002	145 (120–160) p[1]=0,0004	9,56 (7,27–12,3) p[1]=0,0092
4-я (n=10)	7,56 (7,12–8,54) p[2]=0,0074	106 (85,0–135) p[2]=0,0071	11,2 (10,2–13,2) p[2]=0,0020
5-я (n=12)	12,8 (11,2–13,6) p[3]=0,0263 p[4]=0,0002	169 (149–187) p[3]=0,0352 p[4]=0,0061	7,63 (6,45–8,77) p[3]=0,0320 p[4]=0,0018

Примечание: (здесь и в табл. 2–4) p[1] – уровень статистической значимости различий с 1-й группой по критерию Манна–Уитни; p[2] – со 2-й группой; p[3] – с 3-й группой; p[4] – с 4-й группой.

Таблица 2

Изменение биохимических показателей семенников у крыс, подвергнутых острой алкогольной интоксикации на фоне интенсивных физических нагрузок, Me (Q1–Q3)

Группа	Показатель			
	Мочевая кислота, нмоль /мг белка	Малоновый диальдегид, нмоль /мг белка	СОД, Ед. /мг белка	КАТ, Ед. /мг белка
1-я (n=15)	148 (120–158)	43,5 (34,2–66,8)	30,2 (28,0–37,0)	84,1 (76,7–92,8)
2-я (n=15)	137 (112–157)	46,0 (34,5–61,2)	28,8 (25,3–32,8)	94,3 (74,9–105)
3-я (n=12)	208 (173–228) p[1]=0,0003	91,3 (81,7–102) p[1]=0,0024	17,1 (14,1–21,6) p[1]=0,0070	52,2 (36,9–61,7) p[1]=0,0038
4-я (n=10)	159 (146–199) p[2]=0,025	83,4 (76,4–98,6) p[2]=0,0250	50,8 (42,6–54,7) p[2]=0,0001	127 (108–143) p[2]=0,0011
5-я (n=12)	245 (226–263) p[3]=0,0071 p[4]=0,0003	123 (105,3–132,5) p[3]=0,0022 p[4]=0,0054	13,2 (10,4–15,0) p[3]=0,0120 p[4]=0,0001	26,0 (18,1–30,3) p[3]=0,0179 p[4]=0,0008

Таблица 3

Изменение биохимических показателей эпидидимиса у крыс, подвергнутых острой алкогольной интоксикации на фоне интенсивных физических нагрузок, Ме (Q1–Q3)

Группа	Показатель			
	Мочевая кислота, нмоль /мг белка	Малоновый диальдегид, нмоль /мг белка	СОД, Ед. /мг белка	КАТ, Ед. /мг белка
1-я (n=15)	153 (110–165)	31,0 (24,2–63,3)	40,5 (35,1–49,9)	40,3 (35,1–60,1)
2-я (n=15)	145 (114–169)	34,1 (26,4–60,0)	45,3 (30,7–51,2)	42,8 (30,5–62,7)
3-я (n=12)	215 (182–235) p[1]=0,0002	82,5 (73,4–99,2) p[1]=0,0037	20,7 (16,2–30,5) p[1]=0,0095	23,5 (15,6–28,4) p[1]=0,0019
4-я (n=10)	160 (139–185) p[2]=0,0380	73,5 (65,3–83,3) p[2]=0,0090	71,0 (59,2–88,4) p[2]=0,0002	80,4 (59,3–102) p[2]=0,0003
5-я (n=12)	239 (219–270) p[3]=0,0085 p[4]=0,0004	117 (100–129) p[3]=0,0030 p[4]=0,0098	12,5 (11,7–16,0) p[3]=0,0100 p[4]<0,0001	15,7 (9,82–21,0) p[3]=0,0105 p[4]=0,0004

Таблица 4

Изменение биохимических показателей простаты у крыс, подвергнутых острой алкогольной интоксикации на фоне интенсивных физических нагрузок, Ме (Q1–Q3)

Группа	Показатель			
	Мочевая кислота, нмоль /мг белка	Малоновый диальдегид, нмоль /мг белка	СОД, Ед. /мг белка	КАТ, Ед. /мг белка
1-я (n=15)	118 (97,5–131)	28,1 (19,1–36,5)	24,7 (21,1–29,8)	70,1 (65,2–80,7)
2-я (n=15)	122 (105–128)	30,5 (25,4–33,7)	21,5 (19,8–32,3)	78,5 (67,2–95,0)
3-я (n=12)	189 (155–207) p[1]=0,0003	72,2 (61,3–90,8) p[1]=0,0105	14,5 (12,3–17,2) p[1]=0,0107	40,2 (28,1–59,9) p[1]=0,0057
4-я (n=10)	141 (132–178) p[2]=0,0038	66,5 (52,5–78,0) p[2]=0,0160	47,5 (39,5–50,9) p[2]=0,0055	101 (89,2–127) p[2]=0,0008
5-я (n=12)	220 (192–251) p[3]=0,0102 p[4]=0,0008	95,6 (75,7–108) p[3]=0,0006 p[4]=0,0030	10,2 (8,54–10,9) p[3]=0,0113 p[4]=0,0004	20,2 (17,8–25,0) p[3]=0,0090 p[4]=0,0017

ОБСУЖДЕНИЕ

Отмеченные выше биохимические сдвиги при ИФН могут свидетельствовать о развитии в органах репродуктивной системы острого нарушения метаболизма пуринов, описанного ранее в работах [5; 6; 11]. Суть его заключается в закислении тканей лактатом. Как известно, молоч-

ная кислота активно поглощается семенниками для окисления и получения энергии в общих путях катаболизма [12]. Острое нарушение метаболизма пуринов характеризуется усиленным катаболизмом пуринов до мочевой кислоты. Этот процесс сопряжен с активной продукцией свободных радикалов, что в итоге снижает эффективность антиоксидантной системы.

Воздействие ОАИ на органы репродуктивной системы также может быть связано с острым нарушением метаболизма пуринов. Запускать этот процесс могут те же факторы, главным из которых является накопление в крови и тканях молочной кислоты. Однако причины накопления лактата будут иные. ОАИ вызывает нарушение функционирования дыхательной цепи митохондрий, что сопровождается ингибированием пируватдегидрогеназного комплекса и активацией лактатдегидрогеназы [13; 14]. Это способствует накоплению лактата, а также снижению пула АТФ в клетке. Накопление молочной кислоты и АДФ в результате ОАИ приводит к активации ферментов катаболизма пуриновых мононуклеотидов до урата, образование которого сопряжено с генерацией активированных кислородных метаболитов в ксантиноксидазной реакции, что ведет к повреждению мембранных структур клеток Лейдига и других функциональных клеток репродуктивных органов с накоплением в них малонового диальдегида. Усиленное образование свободных радикалов после введения крысам этилового спирта сопровождается повышением активности ферментов первого звена антиоксидантной системы (СОД и КАТ). Данные биохимические сдвиги способствуют нарушению эндокринной функции семенников.

ОАИ на фоне ИФН привела к более выраженным метаболическим нарушениям. Это связано с более интенсивным протеканием острого нарушения метаболизма пуринов в результате значительного накопления лактата. Нарушение метаболизма пуринов в семенниках крыс 5-й группы сопровождается ростом уровня малонового диальдегида на фоне снижения активности СОД и КАТ, несмотря на то, что введение этанола крысам 4-й группы вызывало резкое повышение активности этих ферментов. Это связано с истощением антиоксидантной системы в результате действия ИФН на организм экспериментальных животных в течение двух недель. Данные изменения свидетельствуют о прогрессировании окислительного стресса, вызывающего нарушение стероидогенеза, что сопровождается падением уровня тестостерона в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические нарушения в органах репродуктивной системы экспериментальных животных при сочетанном воздействии интенсивных физических нагрузок с острой алкогольной интоксикацией характеризуются накоплением молочной и мочевой кислот, а также малонового диальдегида на фоне снижения эффективности антиоксидантной системы. Данные биохимические сдвиги указывают на развитие окислитель-

ного стресса в органах репродуктивной системы, что ведет к снижению продукции тестостерона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aksoy Y., Yapanoğlu T., Aksoy H., Demircan B., Oztaşan N., Canakçi E., Malkoç I. Effects of endurance training on antioxidant defense mechanisms and lipid peroxidation in testis of rats. *Arch Androl.* 2006;52(4):319-323. doi:10.1080/01485010500503587.
2. Hackney A. C., Moore A. W., Brownlee K. K. Testosterone and endurance exercise: development of the «exercise-hypogonadal male condition». *Acta Physiol Hung.* 2005;92(2):121-137. doi:10.1556/APhysiol.92.2005.2.3.
3. Hackney A. C. Hypogonadism in Exercising Males: Dysfunction or Adaptive-Regulatory Adjustment? *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:11. doi: 10.3389/fendo.2020.00011.
4. Lin P. H., Huang K. H., Tian Y. F., Lin C. H., Chao C. M., Tang L. Y., Hsieh K. L., Chang C. P. Exertional heat stroke on fertility, erectile function, and testicular morphology in male rats. *Sci Rep.* 2021;11(1):3539. doi: 10.1038/s41598-021-83121-3.
5. Conway V. D., Race B. A., Chigrinski E. A. Role of ribose deficit in rat testicular metabolism under conditions of overtraining. *Bull Exp Biol Med.* 2011;150(5):649-651. doi: 10.1007/s10517-011-1213-3.
6. Корнякова В. В., Конвай В. Д., Рейс Б. А., Дятлова А. Ю. Утомление после чрезмерных физических нагрузок: механизмы развития, коррекция. Теория и практика физической культуры. 2009;3:23–25.
7. Селютин А. Ю., Селютин С. Н., Паль А. И. Модификация определения концентрации ТБК-активных продуктов сыворотки крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2000;2:8-10.
8. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии.* 1999;45(3):263-272.
9. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело.* 1988;1:16-19.
10. Lyakhovich V. V., Vavilin V. A., Zenkov N. K., Menshchikova E. B. Active defense under oxidative stress. The antioxidant responsive element. *Biochemistry (Moscow).* 2006;71(9):962-974. doi: 10.1134/S0006297906090033.
11. Kornyakova V. V., Conway V. D., Muratov V. A., Fomina E. V. Ribose in treatment of purine metabolism disorders in athletes. *Theory and Practice of Physical Culture.* 2015;11:14.
12. Rato L., Alves M. G., Socorro S., Duarte A. I., Cavaco J. E., Oliveira P. F. Metabolic regulation is important

for spermatogenesis. *Nat Rev Urol.* 2012;9(6):330-338. doi: 10.1038/nrurol.2012.77.

13. Зезеров Е. Г. Биохимические механизмы острого и хронического действия этанола на организм человека. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 1998;2:47-55.

14. Nacca N., Hodgman M. J., Lao K., Elkins M., Holland M. G. Can elevated lactate and LDH produce a false positive enzymatic ethanol result in live patients presenting to the emergency department? *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(3):189-192. doi: 10.1080/15563650.2017.1357825.

REFERENCES

1. Aksoy Y., Yapanoğlu T., Aksoy H., Demircan B., Oztaşan N., Canakçi E., Malkoç I. Effects of endurance training on antioxidant defense mechanisms and lipid peroxidation in testis of rats. *Arch Androl.* 2006;52(4):319-323. doi: 10.1080/01485010500503587.

2. Hackney A. C., Moore A. W., Brownlee K. K. Testosterone and endurance exercise: development of the «exercise-hypogonadal male condition». *Acta Physiol Hung.* 2005;92(2):121-137. doi:10.1556/APhysiol.92.2005.2.3.

3. Hackney A. C. Hypogonadism in Exercising Males: Dysfunction or Adaptive-Regulatory Adjustment? *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:11. doi: 10.3389/fendo.2020.00011.

4. Lin P. H., Huang K. H., Tian Y. F., Lin C. H., Chao C. M., Tang L. Y., Hsieh K. L., Chang C. P. Exertional heat stroke on fertility, erectile function, and testicular morphology in male rats. *Sci Rep.* 2021;11(1):3539. doi:10.1038/s41598-021-83121-3.

5. Conway V. D., Race B. A., Chigrinski E.A. Role of ribose deficit in rat testicular metabolism under conditions of overtraining. *Bull Exp Biol Med.* 2011;150(5):649-651. doi:10.1007/s10517-011-1213-3.

6. Kornyakova V. V., Konvay V. D., Reys B. A., Dyatlova A. Yu. Fatigue after excessive physical loads: mechanisms of development, correction. *Theory and Practice of Physical Culture.* 2009;3:23-25.

7. Selyutina S. N., Selyutin A.Yu., Pal' A. I. Modifikatsiya opredeleniya kontsentratsii TBK-aktivnykh produktov syvorotki krovi. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2000;2:8-10. (In Russ.).

8. Sirota T.V. A news approach to the investigation of adrenaline autooxidation and its application for determination of superoxide dismutase activity. *Voprosy meditsinskoi khimii.* 1999;45(3):263-272. () (In Russ.).

9. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Maiorova I. G. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo.* 1988;1:16-19. (In Russ.).

10. Lyakhovich V. V., Vavilin V. A., Zenkov N. K., Menshchikova E. B. Active defense under oxidative stress. The antioxidant responsive element. *Biochemistry (Moscow).* 2006;71(9):962-974. doi: 10.1134/S0006297906090033.

11. Kornyakova V. V., Conway V. D., Muratov V. A., Fomina E. V. Ribose in treatment of purine metabolism disorders in athletes. *Theory and Practice of Physical Culture.* 2015;11:14.

12. Rato L., Alves M. G., Socorro S., Duarte A.I., Cavaco J. E., Oliveira P. F. Metabolic regulation is important for spermatogenesis. *Nat Rev Urol.* 2012;9(6):330-338. doi: 10.1038/nrurol.2012.77.

13. Zezerov E. G. Biokhimicheskie mekhanizmy ostrogo i khronicheskogo deistviya etanola na organizm cheloveka. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii.* 1998;2:47-55. (In Russ.).

14. Nacca N., Hodgman M. J., Lao K., Elkins M., Holland M. G. Can elevated lactate and LDH produce a false positive enzymatic ethanol result in live patients presenting to the emergency department? *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(3):189-192. doi: 10.1080/15563650.2017.1357825.

УДК 616-092.9

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-1-61-68

ПРОФИЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЦИТОКИНОВ В АСПЕКТЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ СТАТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шулепов А. В., Шперлинг И. А., Юркевич Ю. В., Шперлинг Н. В., Васильев С. Б.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, ул. Лесопарковая 4, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Шулепов Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: soash@mail.ru

For correspondence: Shulepov Aleksandr Vasilyevich, PhD, State Scientific Research Test Institute of the military medicine of the Russian Federation Defense Ministry, e-mail: soash@mail.ru

Information about authors:

Shulepov A. V., <https://orcid.org/0000-0002-6134-809X>

Shperling I. A., <https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>

Yurkevich Yu. V., <https://orcid.org/0000-0002-9385-7104>

Shperling N. V., <https://orcid.org/0000-0002-0633-8585>

Vasil'ev S. B., <https://orcid.org/0000-0002-0633-8585>

РЕЗЮМЕ

Проведена экспериментальная оценка содержания в крови крыс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в различные периоды после продолжительной компрессии мягких тканей конечности с целью изучения механизмов формирования системного воспалительного ответа. Материал и методы. Компрессионную травму моделировали механическим сдавливанием тазовой конечности крыс на уровне бедра в течение 7 ч (сила давления 10–12 кг/см²). Исследованы выживаемость, развитие отека/атрофии конечности, показатели рабдомиолиза (миоглобин, калий), содержание в сыворотке крови интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10). Результаты. Гибель животных после воздействия составила 30% при средней продолжительности жизни 6,5 \pm 1,8 сут, что квалифицирует травму как тяжелую. Ранний посткомпрессионный период (до 7 сут) характеризовался существенным увеличением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) с наиболее высокими значениями IL-1 β , отражая развитие раннего системного воспалительного ответа. Промежуточный (7–14 сут) и восстановительный (14–28 сут) периоды характеризовались смещением баланса циркулирующих цитокинов в сторону повышения противовоспалительного цитокина IL-10, что отражает формирование компенсаторно-противовоспалительного ответа с развитием супрессорных влияний в качестве фактора замедленной регенерации поврежденной скелетной мышечной ткани. Заключение. Продолжительная компрессия мягких тканей конечности у крыс сопряжена с формированием дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на протяжении всех периодов реперфузии (28 суток).

Ключевые слова: синдром длительного сдавливания, компрессионная травма, скелетная мышца, рабдомиолиз, цитокины, системный воспалительный ответ.

PROFILE OF CIRCULATING CYTOKINES IN THE ASPECT OF SYSTEMIC INFLAMMATION WITH A PROLONGED STATIC COMPRESSION OF SOFT TISSUE IN THE EXPERIMENT

Shulepov A. V., Shperling I. A., Yurkevich Yu. V., Shperling N. V., Vasil'ev S. B.

FSBE «State Scientific Research Test Institute of the military medicine of the Russian Federation defense Ministry», Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

An experimental assessment of the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood of rats at various periods after prolonged compression of the soft tissues of the limb was carried out in order to study the mechanisms of the formation of a systemic inflammatory response. Material and methods. Compression injury was simulated by mechanical compression of the pelvic limb of rats at the femur level for 7 h (pressure force 10–12 kg/cm²). Survival, development of limb edema / atrophy, indicators of rhabdomyolysis (myoglobin, potassium), serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) were studied. Results. The death of animals after exposure was 30% with an average life expectancy of 6.5 \pm 1.8 days, which qualifies the injury as severe. The early post-compression period (up to 7 days) was characterized by a significant increase in the level of circulating pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6) with the highest IL-1 β values, reflecting the development of an early systemic inflammatory response. The intermediate (7–14 days) and recovery (14–28 days) periods were characterized by a shift in the balance of circulating cytokines towards an increase in the anti-inflammatory cytokine IL-10, which reflects the formation of a compensatory anti-inflammatory response with the development of suppressive effects as a factor in delayed regeneration of damaged skeletal muscle tissue. Conclusion. Prolonged compression of the soft tissues of the limb in rats is associated with the formation of an imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines throughout all periods of reperfusion (28 days).

Key words: crush syndrome, compression injury, skeletal muscle, rhabdomyolysis, cytokines, systemic inflammatory response syndrome.

Синдром длительного сдавления остается опасным для жизни осложнением компрессионной травмы [1]. Частота летальных исходов при этом может достигать от 20% до 90%, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной патологии [2]. При длительном сдавлении большой массы мягких тканей развиваются опасные для жизни постишемические патологические изменения, в основе которых лежит обусловленный реперфузией цитолиз, мембраногенный отёк, выброс в кровоток токсических продуктов [3]. В патогенезе компрессионной травмы важное значение придается ключевой роли ответных реакций иммунной системы [4]. Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs – damage-associated molecular patterns), могут инициировать при сдавлении мягких тканей развитие синдрома раннего системного воспалительного ответа (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) [5]. Ведущим механизмом возникновения SIRS признается неконтролируемое распространение в крови провоспалительных или сигнальных цитокинов [6]. Первоначально цитокины поступают из первичного очага воспаления [7]. При развитии SIRS воспалительный ответ может поддерживаться в отсутствие первоначально запустивших его стимулов [8] и характеризуется как чрезмерная генерализованная воспалительная реакция в органах, удаленных от первичного очага воспаления [9]. В этой связи в особом рассмотрении нуждается оценка развития системного воспалительного и противовоспалительного ответов на разных стадиях посткомпрессионного периода. В аспекте выраженности системного воспаления при продолжительной статической компрессии мягких тканей оценка стадийности профиля провоспалительных и противовоспалительных циркулирующих цитокинов остается малоизученной.

Цель исследования – экспериментально оценить уровень циркулирующих цитокинов с позиции системного воспалительного ответа в различные периоды после продолжительной статической компрессии мягких тканей конечности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 58 половозрелых крысах-самцах линии Вистар (возраст 4-4,5 мес., масса 320±20 гр.), полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Животные проходили карантин в течение 14 сут с ежедневным осмотром и свободным доступом к пище, воде. Исследование одобрено локальным Комитетом по этике ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ (протокол № 13 от 22.06.2020 г.). Все животные разделены на 2 группы: основную (n=28) и ин-

тактную (n=10). Отдельную группу (n=20) составляли животные, подвергнутые механической компрессии мягких тканей для оценки тяжести травмы. Перед компрессионным воздействием крыс наркотизировали внутримышечным введением смеси золетила и ксилазина по 10 мг/кг веса животного каждого препарата. Компрессионную травму моделировали путем продолжительной механической компрессии мягких тканей бедра, с помощью металлических тисков [10]. Продолжительность компрессии составляла 7 ч, сила компрессии – 10-12 кг/см². Контралатеральная конечность компрессии не подвергалась. Исследования проводили через 3, 7, 14 и 28 сут после прекращения компрессии конечности, что соответствовало переходным срокам фаз воспаления (ранний период - 3 и 7 сут), пролиферации (промежуточный период – 7-14 сут) и регенерации (восстановительный период – 14-28 сут). Тяжесть компрессионной травмы оценивали в предварительных экспериментах по выживаемости и средней продолжительности жизни погибших животных. Для оценки развития отёка травмированной тазовой конечности на протяжении сроков исследования проводили определение длины окружности бедра в проекции его средней трети [11]. Значения выражали индексом отека/атрофии по отношению к длине окружности средней трети бедра неповрежденной контралатеральной конечности.

Критериями рабдомиолиза служили уровень миоглобина и калия в сыворотке крови. Содержание миоглобина (нг/мл) измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением двух типов моноклональных антител (АО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом анализаторе ChemWell 2910 (Awareness Technology, США) [12]. Концентрацию калия (ммоль/л) оценивали турбодиметрическим методом с использованием набора Калий-Ольвекс (ООО «Ольвекс Диагностикум», Россия).

Динамику системного воспалительного ответа исследовали по динамике уровня в сыворотке крови провоспалительных (фактор некроза опухоли альфа – TNF- α ; интерлейкин-1 β – IL-1 β ; интерлейкин-6 – IL-6) и противовоспалительного (интерлейкин-10 – IL-10) цитокинов методом мультиплексного иммунного анализа [13] на установке Bio-Plex (Bio-Rad Laboratories, USA, CA) с соответствующими наборами реагентов Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Th1/Th2 Assay.

Для получения среднестатистических значений контроля использовали интактных крыс.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Определение типа распределения данных проводили по критерию Шапиро-Уилка. Непре-

рывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Me), с 1-м и 3-м квартилями [Q25; Q75]. Для определения статистической значимости различий между двумя сравниваемыми выборками использовали критерий Манна–Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика тяжести компрессионной травмы. К исходу первых суток после продолжительной (7 ч) механической компрессии мягких тканей бедра состояние животных заметно отягощалось, активные движения отсутствовали. Летальность травмированных животных регистрировалась в период 3–4 сут после начала компрессии. Через 5 сут после травмы гибель составляла 20% (4 из 20 животных) при средней продолжительности жизни – $3,0 \pm 1,0$ сут. В последующие сроки наблюдения (3–14 сут) регистрировалась гибель еще 2 травмированных животных. В поздний период (с 14 сут по 28 сут) летальности не наблюдалось. Общая летальность к исходу 28 сут после травмы составляла 30%, средняя продолжительность жизни павших животных в течение периода наблюдения $6,5 \pm 1,8$ сут, что позволяет квалифицировать ком-

прессионную травму как тяжелую с развитием летальных исходов преимущественно на протяжении раннего посткомпрессионного периода.

Динамика локального отека тканей. Отек тканей тазовой конечности, подвергнутой продолжительному сдавлению, развивался в ранние сроки после прекращения компрессии. К исходу 3 сут отек достигал максимума, на 20% ($p < 0,05$) превышая показатели интактных животных. Через 7 сут после снятия тисков объем травмированной тазовой конечности животных незначительно снижался, оставаясь на 18% ($p < 0,05$) выше контрольных значений. Прогрессивное снижение отека отмечалось в промежуточный посткомпрессионный период. Спустя 14 сут после устранения компрессии отек бедра травмированной конечности уменьшался, соответствуя значениям окружности бедра животных до компрессии. В восстановительный период объем сдавленной тазовой конечности значительно уменьшался. К исходу 28 сут наблюдения длина окружности средней трети бедра области компрессионного сдавления была на 27% ($p < 0,05$) меньше длины окружности средней трети бедра нетравмированной контралатеральной конечности, что косвенно свидетельствует о развитии посттравматической атрофии (Таблица 1).

Таблица 1

Индекс отека/атрофии конечности после продолжительного сдавления мягких тканей, Me [Q25; Q75]

Группы исследования	Срок наблюдения, сутки	n	Индекс отека/атрофии
Группа сравнения (интактные животные)		20	1,01 [0,97; 1,04]
Основная группа (компрессионная травма)	3	17	1,21* [1,18; 1,23]
	7	16	1,18* [1,17; 1,19]
	14	14	1,07** [1,06; 1,08]
	28	14	0,73*,** [0,71; 0,75]

Примечание: * $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с животными группы сравнения; ** $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; n – количество животных; Me – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили.

Динамика уровня продуктов рабдомиолиза (миоглобин, калий) в сыворотке крови. Максимальное значение уровня сывороточного миоглобина отмечалось в ранний период после сдавления конечности (спустя 3 сут), в 32 раза ($p < 0,05$) превышая уровень у интактных животных (Таблица 2).

К концу раннего и в промежуточный периоды компрессионной травмы (через 7–14 сут после воздействия) содержание сывороточного миоглобина снижалось, оставаясь на уровнях в 23–29 раз ($p < 0,05$) превышающих показатели в группе сравнения. К окончанию периода наблюдения (28 сут) содержание миоглобина в сыворотке крови значимо снижалось по сравнению

с предшествующим периодом наблюдения (на 48%, $p < 0,05$), не достигая значений у интактных животных.

Однотипные изменения отмечались в содержании сывороточного калия. Наиболее выраженное повышение уровня калия (на 85%, $p < 0,05$) относительно концентрации в крови интактных животных, наблюдалось к исходу 3 сут посткомпрессионного периода. В последующие сроки наблюдения (через 7–14 сут) содержание калия в крови снижалось до значений, установленных в группе сравнения. К концу периода наблюдения (28 сут) достоверных различий в содержании калия в крови животных основной и интактной групп не выявлено.

Таблица 2

Содержание миоглобина (нг/мл) и калия (ммоль/л) в сыворотке крови крыс после продолжительной компрессии мягких тканей конечности, Ме [Q25; Q75]

Группы исследования	Срок наблюдения, сутки	n	Показатели	
			Миоглобин, нг/мл	Калий, ммоль/л
Группа сравнения (интактные животные)		10	77,5 [69,0; 90,0]	4,1 [3,9; 4,4]
Основная группа (компрессионная травма)	3	8	971,0* [959,5; 1000,5]	7,6* [7,3; 8,2]
	7	8	890,5* [832,5; 960,0]	4,8** [4,2; 5,1]
	14	6	701,0*,** [636,0; 758,0]	3,6 [3,1; 4,0]
	28	6	363,5*,** [318,0; 409,0]	3,1 [2,8; 3,9]

Примечание: * $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с животными группы сравнения; ** $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; n – количество животных; Ме – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили.

Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови. Продолжительная компрессия мягких тканей конечности сопровождалась изменениями баланса циркулирующих провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (Таблица 3).

Таблица 3

Содержание провоспалительных (IL-1 β , TNF- α , IL-6) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) крыс после продолжительной компрессии мягких тканей конечности, Ме [Q25; Q75]

Группы исследования	Срок наблюдения, сутки	n	Содержание цитокинов в сыворотке крови (пг/мл)			
			IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-10
Группа сравнения (интактные животные)		10	7,7 [7,4; 8,1]	6,4 [6,3; 6,5]	4,6 [4,1; 4,9]	3,2 [1,8; 4,0]
Основная группа (компрессионная травма)	3	8	44,6* [35,7; 53,8]	19,2* [17,8; 25,7]	24,4* [18,3; 29,7]	4,3 [3,2; 5,9]
	7	8	47,2* [38,4; 54,9]	19,8* [15,4; 23,7]	20,3* [16,5; 27,0]	5,6 [4,3; 7,3]
	14	6	22,1*,** [20,2; 27,0]	13,8*,** [11,7; 18,2]	13,9*,** [13,4; 16,1]	16,9*,** [16,6; 18,8]
	28	6	15,2*,** [12,5; 18,2]	11,4* [9,4; 16,5]	10,9* [8,7; 13,9]	13,9* [13,3; 16,2]

Примечание: * $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с животными группы сравнения; ** $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; n – количество животных; Ме – медиана; Q25; Q75 – 1-й и 3-й квартили.

Ранний посткомпрессионный период (3-7 сут после прекращения компрессии) характеризовался существенным повышением уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) в крови. Наиболее выраженный прирост провоспалительных медиаторов характерен для IL-1 β . Через 3 и 7 сут после прекращения компрессии конечности его содержание в сыворотке крови соответственно в 5,8 и 6,1 раза ($p < 0,05$) превы-

шало значения у интактных животных. Мониторинг содержания в периферической крови IL-6 к исходу 3 и 7 сут после травмы также выявил выраженный рост его концентрации по сравнению с контролем в 5,3 и 4,4 раза ($p < 0,05$). Пиковые значения уровня TNF- α в сыворотке крови в эти сроки наблюдения были менее выраженными по сравнению с содержанием в крови IL-1 β , однако значимо (в 3,0 и 3,1 раза соответственно,

при $p < 0,05$) превышали показатель у животных группы сравнения.

В промежуточном посткомпрессионном периоде (14 сут после прекращения компрессии) отмечалось двукратное снижение уровня IL-1 β по сравнению с его значением в ранние сроки, который был значимо выше (в 2,9 раза, $p < 0,05$) показателя интактных животных. В поздний посткомпрессионный период (28 сут после устранения компрессии) регистрировалось дальнейшее снижение содержания IL-1 β в периферической крови. Аналогичная динамика в промежуточный и поздний посткомпрессионный периоды была характерна для TNF- α и IL-6.

В отличие от профиля исследуемых циркулирующих провоспалительных цитокинов содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в ранний посттравматический период (через 3 и 7 суток после прекращения сдавления) повышалось несущественно, оставаясь на уровне диапазона значений интактных животных. Повышенные уровни цитокина в сыворотке крови регистрировались не ранее промежуточного периода (через 14 сут), в 5,3 раза ($p < 0,05$) превышая контрольные значения интактных животных. В поздние сроки исследования (через 28 сут) содержание IL-10 в сыворотке крови существенно не изменялось и оставалось в 4,4 раза ($p < 0,05$) выше контрольных значений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительное сдавление мягких тканей тазовой конечности крыс в течение 7 ч позволяет моделировать повреждение мягких тканей с гибелью 30% животных, что характеризует травму как тяжелую. Данная модель позволила оценить этапность и степень локальных и системных посттравматических расстройств на протяжении основных периодов реперфузионных изменений. Проявлением локальных нарушений явилось раннее развитие массивного отека травмированной конечности вплоть до 7 сут после прекращения компрессии. Прогрессивное снижение отека отмечалось в промежуточный посткомпрессионный период (через 14 сут) с переходом к периоду восстановления в посттравматическую атрофию конечности. Травматический отек конечности в результате длительной компрессии преимущественно связан с ишемическим некрозом мышечной ткани [14].

О выраженной деструкции скелетной мышечной ткани в области сдавления свидетельствует существенное повышение в сыворотке крови в ранний посткомпрессионный период содержания миоглобина и калия важнейших показателей развития реперфузионной токсемии продуктами рабдомиолиза при среднетяжелом и тяжелом

течении компрессионного синдрома [3]. Максимальный уровень сывороточного миоглобина и калия отмечался в ранний период (спустя 3 сут) после сдавления тканей конечности.

Продолжительная статическая компрессия мягких тканей сопровождалась ранними изменениями баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием провоспалительного потенциала. Увеличение концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) с преимущественным увеличением содержания в крови ИЛ-1 β в раннем посткомпрессионном периоде (3-7 сут) свидетельствует о развитии системного воспалительного процесса. Динамика содержания в сыворотке крови ФНО- α также отражала выраженную ответную неспецифическую воспалительную реакцию организма на травматическое повреждение мягких тканей и напрямую коррелировала с повышением уровня ИЛ-6. Степень прироста содержания исследуемых провоспалительных цитокинов соответствует срокам развития реперфузионной токсемии продуктами рабдомиолиза и может служить критерием прогрессии тяжести компрессионной травмы. Считается, что молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (DAMPs), вызывают системное воспаление и альтерацию, определяющие тяжесть течения травмы [6]. Цитокиновый ответ, возникающий в результате высвобождения большого количества провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) и хемокинов иммунными эффекторными клетками, является ключевым фактором развития острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности – основных причин тяжелого течения травмы и летальных исходов [7]. Ранний DAMP-ответ может проявляться как в форме неуправляемого гипервоспаления, так и контролируемого воспаления, не приводящего к летальным исходам [15]. Очевидно, что летальность животных, наблюдаемая в переходном посткомпрессионном периоде, является результатом SIRS-индуцированной полиорганной недостаточности.

Известно, что противовоспалительные цитокины подавляют функциональную активность макрофагов, ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, повышают пролиферацию и секреторную активность В-лимфоцитов [16]. Компенсаторный противовоспалительный ответ опосредуется интерлейкинами IL-4 и IL-10, которые ингибируют продукцию IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 [17]. Дисбаланс между синдромом ранней SIRS и более поздним синдромом компенсаторной противовоспалительной реакции

(CARS - later compensatory counter-inflammatory response) является причиной дисфункции органов и повышенной восприимчивости к инфекциям (PAMP - pathogen-associated molecular patterns) [18]. Именно баланс SIRS и CARS определяет конечную точку в континууме SIRS – MODS (multiple organ dysfunction syndrome). Формирование CARS подвергает организм человека, пережившего SIRS, переходу в состояние длительной иммуносупрессии [19]. В наших экспериментах у выживших травмированных животных по мере стихания воспалительного процесса наблюдалось в крови снижение уровня провоспалительных (IL-1 β , TNF- α , IL-6) на фоне повышенного содержания противовоспалительного цитокина (IL-10). Следовательно, формирующееся к промежуточному и восстановительному периодам (14 и 28 сут соответственно) после сдавления мягких тканей смещение баланса циркулирующих цитокинов в сторону повышения IL-10 может рассматриваться как вторичный реципрокный ответ иммунной системы, характеризующийся развитием супрессорных влияний, выступая в качестве фактора замедленной регенерации поврежденной скелетной мышечной ткани.

На возможность самоподдерживающего воспаления после тяжелой компрессионной травмы тканей конечности с неудовлетворительными исходами функционального заживления указывалось ранее [20]. В условиях измененного цитокиногенеза, восстановительный период в зоне повреждения протекает с привлечением регенеративно-активных клеток. По мере развития воспалительного процесса фибробласты продуцируют преимущественно гликозаминогликаны и коллаген – матрикс и каркас для грануляционной ткани [21]. Пролиферация фибробластов, деградация межклеточного матрикса приводит к интенсивному росту коллагеновых волокон, что на фоне повышения активности ингибиторов металлопротеиназ и нарушения процессов апоптоза фибробластов сопряжено с усилением коллагенообразования [22]. Как следствие, мышечно-соединительнотканый регенерат в области ишемической компрессии мягких тканей конечности формируется преимущественно за счет соединительнотканного компонента с развитием атрофии. Сохраняются участки перитравматических изменений с признаками дисциркуляторных расстройств и репаративной регенерации поврежденных мышечных волокон с замедленным новообразованием мышечной ткани [23]. Следовательно, системные цитокиновые профили при продолжительной компрессионной травме мягких тканей могут формировать долгосрочные воспалительные эффекты с торможением

неомиогенеза и усиленным образованием соединительнотканного регенерата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжительная (7 ч) компрессия мягких тканей конечности сопряжена с формированием дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на протяжении всех периодов реперфузии. Ранний посткомпрессионный период характеризуется увеличением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) с наиболее высокими значениями IL-1 β . Летальность животных в этот период происходит на фоне активации системного воспалительного ответа. Промежуточный и восстановительный периоды характеризуются смещением баланса циркулирующих цитокинов в сторону повышения противовоспалительного цитокина IL-10, что отражает формирование компенсаторно-противовоспалительного ответа с развитием супрессорных влияний как фактора, замедляющего регенерацию поврежденной скелетной мышечной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonzalez D. Crush syndrome. Crit Care Med. 2005;33(1):34-41. doi: 10.1097/01.ccm.0000151065.13564.6f.
2. Хитрихеев В. Е., Жигаев Г. Ф., Рыбдылов Д. Д., Миткинов О. Э. Синдром длительного сдавления: литературный обзор. Врач скорой помощи. 2017;2:55-68.
3. Шугаева К. Я., Магомедов М. А., Магомедов К. К., Шахбанов Р. К. Современные аспекты патогенеза синдрома длительного сдавления мягких тканей в клинике и эксперименте. Известия Дагестанского Государственного педагогического университета. 2012;2:96-100.
4. Yassin M. M., Harkin D. W., D'Sa A. B., Halliday M. I., Rowlands B. J. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction. World J Surg. 2002;26(1):115-121. doi:10.1007/s00268-001-0169-2.
5. Xu P., Wang F., Zhou X.-L., Li L., Xiong D. D., Yong Y.-Q., Zhao Y., Jiang W.-X. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunctions following crush injury: a new experimental model in rabbits. Inflammation. 2018;41(1):240-248. doi:10.1007/s10753-017-0683-5.
6. Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma. Eur J Trauma Emerg Surg. 2018;44(3):301-316. doi:10.1007/s00068-018-0962-3.
7. Gaballah M. H., Horita T., Takamiya M., Yokoji K., Fukuta M., Katj H., Aoki Y. Time-dependent changes in local and serum levels of inflammatory cytokines as markers for

incised wound aging of skeletal muscles. *Tohoku J Exp. 2018;245(1):29-35.* doi: 10.1620/tjem.245.29.

8. Галкин А. А., Демидова В. С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром). *Успехи современной биологии.* 2014;134(4):377-394.

9. Гусев Е. Ю., Зотова Н. В. Патогенез и прогноз критических осложнений политравмы с позиции общепатологических процессов. *Политравма.* 2021;1:97-116. doi: 10.24411/1819-1495-2021-10014.

10. Шперлинг И. А., Шулепов А. В., Шперлинг Н. В., Юркевич Ю. В., Кузьмина О. Ю., Арутюнян А. А., Заргарова Н. И. Саногенетические и фармакологические эффекты локального применения гиалуроновой кислоты при экспериментальной компрессионной травме мягких тканей. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2020;10(2):53-60. doi:10.37279/2224-6444-2020-10-2-53-60.

11. Wang W., Wang Yu., Yang J. Protective effects of ischemic postconditioning on skeletal muscle following crush syndrome in the rat. *Acta Cir Bras.* 2021;36(7):e360701. doi:10.1590/ABC360701.

12. Обухова Л. М., Эделев Н. С., Андриянова Н. А., Эделев И. С. Определение содержания миоглобина в крови в судебно-медицинской практике: методические особенности и перспективы. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2016;59(4):57-60. doi:10.17116/sudmed201659457-60.

13. Riteau N., Gombault A., Couillin I. Assessment of inflammasome activation by cytokine and danger signal detection. *Methods Mol Biol.* 2016;1417:63-74. doi:10.1007/978-1-4939-3566-6_3.

14. Трухан А. П., Жидков С. А., Корик В. Е., Летковская Т. А., Жидков А. С., Терешко Д. Г. Разработка методики моделирования синдрома длительного сдавления. *Военная медицина.* 2013; 3: 105-107.

15. Relja B., Land W. G. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020; 46 (4): 751-775. doi: 10.1007/s00068-019-01235-w.

16. Flohe S. B., Flohe S., Schade F. U. Invited review: deterioration of the immune system after trauma: signals and cellular mechanisms. *Innate Immun.* 2008;14(6):333-344. doi:10.1177/1753425908100016.

17. Reikeras O. Immune depression in musculoskeletal trauma. *Inflamm Res.* 2010; 59 (6):409-414. doi:10.1007/s00011-010-0167-7.

18. Choileain N. Ni., Redmond H. P. The immunological consequences of injury. *Surgeon.* 2006;4(1):23-31. doi:10.1016/s1479-666x(06)80018-1.

19. Stoecklein V. M., Osuka A., Lederer J. A. Trauma equals danger--damage control by the immune system. *J Leukoc Biol.* 2012; 92 (3): 539-551. doi: 10.1189/jlb.0212072.

20. Cheng A., Vantucci C.E., Krishnan L., Ruehle M. A., Kotanchek T., Wood L. B., Roy K., Guldberg R.E. Early systemic immune biomarkers predict bone regeneration after trauma. *Proc Natl Acad*

Sci USA. 2021;118(8):e2017889118. doi: 10.1073/pnas.2017889118.

21. Алексеева Н. Т., Глухов А. А., Остроушко А. П. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2012;5(3):601-608.

22. Penn J. W., Grobelaar A. O., Rolf J. K. The role of TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burn Trauma.* 2012;2(1):18-28.

23. Шперлинг И. А., Одинцова И. А., Шулепов А. В., Шеладев И. В., Шперлинг Н. В., Юркевич Ю. В. Особенности регенерационного гистогенеза скелетных мышц в области сдавления при экспериментальной компрессионной травме. *Клиническая патофизиология.* 2021;3 прил.:27.

REFERENCES

1. Gonzalez D. Crush syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33(1):34-41. doi: 10.1097/01.ccm.0000151065.13564.6f.

2. Khitreev V. E., Zhigaev G. F., Rybdilov D. D., Mitkinov O. E. Crush syndrome: review of the literature. *Vrach skoroy pomoshchi.* 2017;2: 55-68. (In Russ.).

3. Shugaeva K. Ya., Magomedov M. A., Magomedov K. K., Shakhbanov R. K. Modern aspects of the pathogenesis of long-term syndrome in clinic and experiment. *Bulletin of the Dagestan State Pedagogical University.* 2012;2:96-100. (In Russ.).

4. Yassin M. M., Harkin D. W., D'Sa A. B., Halliday M. I., Rowlands B. J. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction. *World J Surg.* 2002;26(1):115-121. doi:10.1007/s00268-001-0169-2.

5. Xu P., Wang F., Zhou X.-L., Li L., Xiong D. D., Yong Y.-Q., Zhao Y., Jiang W.-X. Systemic inflammatory response and multiple organ dysfunctions following crush injury: a new experimental model in rabbits. *Inflammation.* 2018;41(1):240-248. doi: 10.1007/s10753-017-0683-5.

6. Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(3): 301-316. doi:10.1007/s00068-018-0962-3.

7. Gaballah M. H., Horita T., Takamiya M., Yokoji K., Fukuta M., Katj H., Aoki Y. Time-dependent changes in local and serum levels of inflammatory cytokines as markers for incised wound aging of skeletal muscles. *Tohoku J Exp. 2018;245(1):29-35.* doi: 10.1620/tjem.245.29.

8. Galkin A. A., Demidova V. S. The central role of neutrophils in the pathogenesis of acute lung injury syndrome (acute respiratory distress syndrome). *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2014; 134 (4): 377-394. (In Russ.).

9. Gusev E. Yu., Zotova N. V. Pathogenesis and prognosis of critical complications of polytrauma from the point of view of general pathological processes. *Polytrauma.* 2021;1:97-116. (In Russ.). doi:10.24411/1819-1495-2021-10014.

10. Shperling I. A., Shulepov A. V., Shperling N. V., Yurkevich Yu. V., Kuzmina O.Yu., Arutyunyan A. A.,

- Zargarova N. I. Sanogenetic and pharmacological effects of local application of hyaluronic acid in experimental soft tissue compression trauma. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2020;10(2):53-60. (In Russ.). doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-53-60.
11. Wang W., Wang Yu., Yang J. Protective effects of ischemic postconditioning on skeletal muscle following crush syndrome in the rat. *Acta Cir Bras*. 2021;36(7):e360701. doi.org/10.1590/ABC360701.
12. Obukhova L. M., Edelev N. S., Andriyanova N. A., Edelev I. S. Determination of the blood myoglobin levels for the purpose of forensic medical expertise: the methodological peculiarities and the prospects for the further use. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016; 59(4):57-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed201659457-60>.
13. Riteau N., Gombault A., Couillin I. Assessment of inflammasome activation by cytokine and danger signal detection. *Methods Mol Biol*. 2016;1417:63-74. doi: 10.1007/978-1-4939-3566-6_3.
14. Trukhan A. P., Zhidkov S. A., Korik V. E., Kiselev M. G., Esman G. A., Zhidkov A. S., Tereshko D. G. Experimental modeling of crash-syndrome. *Voyennaya meditsina*. 2013; 3: 105-107. (In Russ.).
15. Relja B., Land W. G. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020;46(4):751-775. doi:10.1007/s00068-019-01235-w.
16. Flohe S. B., Flohe S., Schade F. U. Invited review: deterioration of the immune system after trauma: signals and cellular mechanisms. *Innate Immun*. 2008;14(6):333-344. doi:10.1177/1753425908100016.
17. Reikeras O. Immune depression in musculoskeletal trauma. *Inflamm Res*. 2010; 59(6):409-414. doi:10.1007/s00011-010-0167-7.
18. Choileain N. Ni., Redmond H. P. The immunological consequences of injury. *Surgeon*. 2006; 4 (1): 23-31. doi:10.1016/s1479-666x(06)80018-1.
19. Stoecklein V. M., Osuka A., Lederer J. A. Trauma equals danger--damage control by the immune system. *J Leukoc Biol*. 2012;92(3):539-551. doi:10.1189/jlb.0212072.
20. Cheng A., Vantucci C. E., Krishnan L., Ruehle M. A., Kotanchek T., Wood L. B., Roy K., Guldberg R. E. Early systemic immune biomarkers predict bone regeneration after trauma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(8):e2017889118. doi:10.1073/pnas.2017889118.
21. Alekseeva N. T., Glukhov A. A., Ostroushko A. P. The role of fibroblastic cells differona in the process of wound healing. *Bulletin Experimental Clinical Surgery*. 2012; 5 (3):601-608. (In Russ.).
22. Penn J. W., Grobbelaar A. O., Rolf J. K. The role of TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burn Trauma*. 2012;2(1):18-28.
23. Shperling I. A., Odintsova I. A., Shulepov A. V., Sheladev I. V., Shperling N. V., Yurkevich Yu. V. Features of regenerative histogenesis of skeletal muscles in the area of compression in experimental compression injury. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2021;3 app.: 27. (In Russ.).

УДК: 616.995.1(09)470

DOI: 10.29039/2224-6444-2022-12-1-69-77

К 90 ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ПРОФЕССОРА КАФЕДРЫ: ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ МИКРОБИОЛОГИИ В ПЕРИОД ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ СУТИН ИЛЬЯ АРОНОВИЧ

Хайтович А. Б.

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Хайтович Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «КФУ имю В. И. Вернадского», e-mail: khaytovych@rambler.ru

For correspondence: Aleksandr B. Khaitovich, MD, Professor of the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: khaytovych@rambler.ru

Information about author:

Khaitovich A. B., <http://orcid.org/0000-0001-9126-1182>

РЕЗЮМЕ

Сутин Илья Аронович родился в г. Минске 19 сентября 1897 г. Вначале получил начальное образование, затем окончил реальное училище, после чего поступил на медицинский факультет Московского государственного университета. С 1922 г. по 1931 г. работал ассистентом кафедры микробиологии медицинского факультета Белорусского университета. Органами ГПУ в административном порядке в марте 1932 г. был выслан из Белоруссии в Казахстан. В г. Алма-Ате был принят на должность ассистента кафедры микробиологии Казахского государственного медицинского института с 15 апреля 1932 г., стал заведующим кафедрой - в августе 1932 г., в звании доцента был утвержден в феврале 1934 г., исполняющим обязанности профессора кафедры микробиологии - в ноябре 1934 г. Защитил докторскую диссертацию «К биологии музейных паратифозных штаммов СССР» 1 июня 1935 г., ученая степень доктора медицины была присуждена в ноябре 1935 г., а в июле 1936 г. - присвоено звание профессора. Одновременно в этот период времени по совместительству работал в Краевом санитарно-бактериологическом институте заведующим отделом (с 1932 по 1935 гг.), заместителем директора (с 1935 по 1936 гг.), а также заведовал кафедрой микробиологии Казахского зооветеринарного института (с октября 1933 по 1936 гг.). В 1937 г. Сутин И.А. переведен в Сталинградский медицинский институт (ныне Волгоградский государственный медицинский университет), где возглавлял кафедру микробиологии с 1937 по 1942 г. и с 1945 по 1952 гг., а затем работал в должности профессора. Крымский медицинский институт в годы Великой Отечественной войны был эвакуирован из г. Симферополя в г. Кзыл-Орда. Заведующим кафедрой микробиологии Крымского медицинского института был назначен доктор медицинских наук, профессор Сутин И.А., где проработал с 10.10.1942 по 1944 гг. Профессор Сутин И.А. приложил много усилий по организации учебного процесса по предмету микробиология в необычных условиях преподавания - в эвакуации. Работая на кафедрах микробиологии в городах Минске, Алма-Ате, Сталинграде, Кызыл-Орда большое внимание профессор Сутин И.А. уделял проведению научных исследований. Под его руководством выполнено много научных работ, посвященных проблемам микробиологии, в том числе и бактериофагии. По итогам исследований, была выпущена монография «Бактериофаг и его применение в медицине». Под его руководством выполнено несколько кандидатских диссертаций. Много сил и времени профессор Сутин И.А. уделял вниманию повышению уровня подготовки практических врачей, путем издания методической литературы и чтением лекций для врачей. Авторский коллектив во главе с профессором Сутиным И.А. в 1951 г. подготовил практикум «Медицинская микробиология» для медицинских училищ по микробиологии, выдержавший 6 изданий и переведенный на 6 языков. В годы работы в Сталинградском медицинском институте активно занимался общественной работой. За огромный труд и заслуги был награжден Почетной грамотой Сталинградского облисполкома, Приказами Наркомздрава РСФСР к 60-летию и 70-летию, знаком «Отличник здравоохранения» и орденом «Знак Почета». Умер Сутин И.А. в 1979 году в г. Волгограде.

Ключевые слова: биография, кафедра, микробиология, институт, медицинский.

PROFESSOR OF THE DEPARTMENT: HEAD OF THE DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY IN THE PERIOD OF THE GREAT PATRIOTIC WAR SUTIN ILYA ARONOVICH

Khaitovich A. B.

Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Sutin Ilya Aronovich was born in Minsk on September 19, 1897. At first he received his primary education, then

graduated from a real school, after which he entered the medical faculty of Moscow State University. From 1922 to 1931 worked as an assistant at the Department of Microbiology of the Medical Faculty of the Belarusian University. By the organs of the GPU, in an administrative order in March 1932, he was expelled from Belarus to Kazakhstan. In Alma-Ata, he was accepted as an assistant at the Department of Microbiology of the Kazakh State Medical Institute since April 15, 1932, became the head of the department in August 1932, and was approved in the rank of associate professor in February 1934, acting professor of the Department of Microbiology. - in November 1934, defended his doctoral dissertation «On the biology of museum paratyphoid strains of the USSR» on June 1, 1935, the degree of Doctor of Medicine was awarded in November 1935, and in July 1936 - the title of professor. At the same time, during this period of time, he worked part-time at the Regional Sanitary and Bacteriological Institute as the head of the department (from 1932 to 1935), deputy director (from 1935 to 1936), and also headed the department of microbiology of the Kazakh Zooveterinary Institute (from October 1933 to 1936 biennium). In 1937 I.A. transferred to the Stalingrad Medical Institute (now Volgograd State Medical University), where he headed the Department of Microbiology from 1937 to 1942. and from 1945 to 1952, and then worked as a professor. During the Great Patriotic War, the Crimean Medical Institute was evacuated from Simferopol to Kyzyl-Orda. The head of the Department of Microbiology of the Crimean Medical Institute was appointed Doctor of Medical Sciences, Professor Sutin I.A., where he worked from 10.10.1942 to 1944. Professor Sutin I.A. made a lot of efforts to organize the educational process on the subject of microbiology in an unusual teaching environment - in evacuation. Working at the departments of microbiology in the cities of Minsk, Alma-Ata, Stalingrad, Kyzyl-Orda, Professor Sutin I.A. devoted to scientific research. Many scientific works devoted to the problems of microbiology, including bacteriophagy, have been carried out under his supervision. As a result of the research, the monograph «Bacteriophage and its Application in Medicine» was published. Several Ph.D. theses have been completed under his supervision. Professor Sutin I.A. paid attention to increasing the level of training of practical doctors, by publishing methodological literature and giving lectures for doctors. The team of authors headed by Professor I.A. in 1951 he prepared a workshop «Medical Microbiology» for medical schools in microbiology, which went through 6 editions and translated into 6 languages. During the years of work at the Stalingrad Medical Institute, he was actively involved in social work. For his great work and merits he was awarded the Certificate of Honor of the Stalingrad Regional Executive Committee, Orders of the People's Commissariat of Health of the RSFSR for the 60th and 70th anniversary, the badge «Excellence in Public Health» and the Order of the Badge of Honor. Died Sutin I.A. in 1979 in Volgograd.

Key words: biography, department, microbiology, institute, medical.

Сутин Илья Аронович родился в г. Минске 19 сентября 1897 г. в еврейской семье учителя из сословия мещан. Получил начальное образование, а затем с отличием учился в реальном училище [1].

Сутин И.А. поступил на медицинский факультет Московского государственного университета в 1915 г. и прошел полный курс медицинского образования, участвовал в установленных учебными планами практических занятиях и лекциях, и сдал в мае-июне 1922 г. государственные испытания, получил право врачебной практики на территории Советского Союза. Будучи студентом медицинского факультета с 1918 по 1920 гг., подрабатывал в учреждениях Народно-го комитета продовольствия.

В комсомоле и партиях не состоял. Свободно разговаривал на русском, еврейском и белорусском языках, читал на немецком, французском и польском языках, но слабо владел английским языком.

Получив диплом врача работал в должности ассистента кафедры микробиологии медицинского факультета Белорусского университета с 1922 по 1931 гг., где проводил практические занятия по бактериологии на курсах усовершенствования врачей, читал курс микробиологии в школе медсестер. Опубликовал 35 научных работ, в том числе 2 монографии по проблемам эпидемиологии в Белоруссии [2–14]. Участвовал в работе IX, X, XI Всесоюзных съездов

бактериологов и эпидемиологов, выступал с докладами на I и II съездах микробиологов в гг. Ленинграде (1924), Москве (1925, 1930), Одессе (1926). Одновременно сочетал преподавание в университете с работой в Минской пастеровской станции, которую реорганизовали в Белорусский пастеровский институт, где был вначале врачом, а затем заведующим бактериологическим отделением.

Органами ГПУ по статье 58, параграф 7 в административном порядке был выслан из Белоруссии в Казахстан на срок с марта 1932 г. до 7 марта 1934 г.

В г. Алма-Ате был принят на работу в должности ассистента кафедры микробиологии Казахского государственного медицинского института (с 15 апреля 1932 г.), а затем возглавил кафедру и был представлен к утверждению в должности профессора (август 1932 г.). В Казахский государственный медицинский институт он прибыл с рукописью (100 страниц) большой научной работы «К биологии музейных паратифозных штаммов СССР» [12]. В отзыве на рукопись Сутина И.А. профессором Вышелесским С.Н. от 12.10.1932 было указано, что в работе представлены результаты изучения 120 различных паратифозных культур, подведены итоги и выявлены особенности дифференциации отдельных видов, подчеркивалась обстоятельность работы, ясность и точность изложения, а также рекомендовалось представить рукопись

как диссертацию на получение ученой степени доктора наук.

Решением Высшей квалификационной комиссии при Наркомздраве РСФСР Сутин И.А. был утвержден в звании доцента (февраль 1934 г.), а позднее (10 ноября 1934 г., протокол № 11) - «...исполняющим обязанности на должности профессора по кафедре микробиологии с тем, чтобы к 1 января 1936 г. защитил диссертацию на степень доктора медицины...». Приказом № 829 от 17 декабря 1934 г. Наркомздрова РСФСР Сутин И.А. был утвержден исполняющим обязанности профессора кафедры микробиологии. На Ученом Совете при Наркомздраве Узбекской ССР Сутин И.А. защитил докторскую диссертацию «К биологии музейных паратифозных штаммов СССР» (1 июня 1935 г.), а позднее Приказом Наркомздрова № 223 от 19 ноября 1935 г. ему была присуждена ученая степень доктора медицины. Приказом Наркомздрова № 725 от 5 июля 1936 г. доктору медицины Сутину И.А. присвоено звание профессора.

Сутин И.А. с первых дней работы в Казахстане стал активно заниматься научными исследованиями и подготовкой студентов и медицинских работников по проблемам инфекционной патологии: по материалам научного исследования выступил на конференции с докладом «Итоги изучения геморрагического колита в г. Алма-Ате» (1932 г.); начал разрабатывать бактериологическую и серологическую диагностику бруцеллеза и тифов (с 1933 г.); подготовил и издал «Практическое руководство по микробиологии для студентов-медиков», «Брюшной тиф и паратифозные инфекции» [15–30]; организовал курсы по повышению квалификации врачей по проблемам кишечных инфекций и сыпного тифа г. Алма-Ате; читал лекции на курсах медсестер-оспопрививателей, был консультантом при Областном отделе здравоохранения по проблемам эпидемиологии, читал лекции на радио по проблемам бруцеллеза и сыпного тифа.

По совместительству Сутин И.А. работал в Краевом санитарно-бактериологическом институте заведующим отделом (с 1932 по 1935 гг.), заместителем директора (с 1935 по 1936 гг.) и одновременно заведовал кафедрой микробиологии Казахского зооветеринарного института (с 15 октября 1933 г. по 1937 г.).

Профессор Сутин И.А. сочетал активную научную, педагогическую, методическую и просветительскую работы с общественной деятельностью: многие годы был членом местного комитета Казахского государственного медицинского института, членом Правления научного медицинского общества микробиологов Казахстана. За достижения в научной и обществен-

ной деятельности в Казахском государственном медицинском институте неоднократно получал благодарности и денежные премии.

С 1936 г. неоднократно обращался в вышестоящие органы с просьбой освободить от занимаемой должности по состоянию здоровья и с 01 ноября 1937 г. Сутин И.А. был освобожден от должности заведующего кафедрой микробиологии Казахского медицинского института и по решению Квалификационной комиссии при Наркомздраве РСФСР от 19 марта 1937 г. переведен на работу в Сталинградский государственный медицинский институт (ныне Волгоградский государственный медицинский университет).

Профессор Сутин И.А. два периода с 1937 по 25 августа 1942 гг. и с 1945 по 1952 гг. возглавлял кафедру микробиологии в Сталинградском медицинском институте (Рис.1). В 1941 г. в связи с пятилетием института Сутин И.А. вместе с другими профессорами Сталинградского медицинского института Иоффе Э. И., Касаткиным С. Н., Пытелем А. Я. был награжден знаком «Отличник здравоохранения».

В условиях начавшейся Великой Отечественной Войны Сталинградский медицинский институт продолжал выполнять свою главную задачу по подготовке врачебных кадров. Было принято решение досрочно подготовить и выпустить старшие курсы. Несмотря на частые



Рисунок 1. Фото. Сутин И.А. Из фото профессорско-преподавательского состава Сталинградского медицинского института (1 выпуск).

отрывы студентов от занятий на разгрузку военно-санитарных поездов, уход за ранеными в госпиталях, воздушные тревоги, учебные программы выполнялись полностью. В течение 1941 г. Сталинградский медицинский институт досрочно подготовил и выпустил 670 врачей, в мае-июне 1942-го еще 400. Кроме того, проводились усовершенствование и переподготовка специалистов для эвакуогоспиталей. С первых дней войны в соответствии с мобилизационным планом в г. Сталинграде срочно стали формироваться эвакуогоспитали, к ноябрю 1941 г. их было создано 80 на 37700 коек. В этот же период времени профессор Пытель А.Я. вместе с профессором Сутиным И.А. организовали сталинградскую станцию переливания крови для обеспечения кровью бойцов Южного и Юго-Западного фронтов. Кроме того, Сутин И.А. принял участие в организации и проведении массовых исследований населения города, что позволяла осуществлять раннюю госпитализацию всех подозрительных на инфекционные заболевания; широком обследовании на бациллоносительство; осуществлял санитарно-просветительскую работу (издание листовок, чтение лекций и т.д.). Когда в г. Сталинград начал прибывать поток эвакуированного населения из западных областей принял участие в организации систематической санитарной обработке эвакуированных. К началу зимы 1941-1942 гг. появились заболевания туляремией в районах правобережья Дона с большим процентом пораженности населения. В эти районы выезжали для ликвидации эпидемии группы сотрудников Сталинградского медицинского института, некоторые группы возглавлял профессор Сутин И.А., так совместно с доцентом Хейфиц Н.С. возглавляли ликвидацию эпидемической вспышки туляремии осенью 1941 г., которая была ликвидирована в течение трех недель. При участии профессора Сутина И.А. и его коллег своевременно ликвидировались инфекционные очаги и других заболеваний. Участие профессора Сутина И.А., как и других профессоров и сотрудников Сталинградского медицинского института и практического здравоохранения Сталинградской области, в осуществлении повседневной, всесторонней и систематической работе профилактического характера с быстрой ликвидацией отдельных очагов инфекции дала возможность в г. Сталинграде и Сталинградской области в период Великой Отечественной войны добиться эпидемического благополучия. Как известно, благодаря проведению широких противоэпидемических мероприятий по всей стране не было допущено крупных эпидемий и опровергнут тезис «войн без эпидемий не быва-

ет». Огромный научно-практический опыт обобщен в серии научных публикаций [31–36]. Был проделан огромный труд, увенчавшийся успехом – предотвращением эпидемий. За активную работу на оборонительных рубежах и оказание помощи раненым профессора Сталинградского медицинского института были награждены медалью «За оборону Сталинграда», среди которых был и профессор Сутин И.А.

В годы Великой Отечественной войны Крымский медицинский институт был эвакуирован в г. Кзыл-Орда. Заведующим кафедрой микробиологии в это время был назначен доктор медицинских наук, профессор Сутин И.А. (рис.2), который с 10 октября 1942 по 1944 гг. был заведующим кафедрой микробиологии Крымского медицинского института во время эвакуации [1]. В непростое время пришлось возглавить кафедру микробиологии профессору Сутину И.А., им были приложено много усилий и реализованы организаторские способности по продолжению учебного процесса по предмету «медицинская микробиология» несмотря на временный переезд института и сложности, которые были с ним связаны. Одновременно в эти годы профессор Сутин И.А. был в Кзыл-Ординской области Председателем секции научного общества микробиологии, эпидемиологии и инфекционистов.

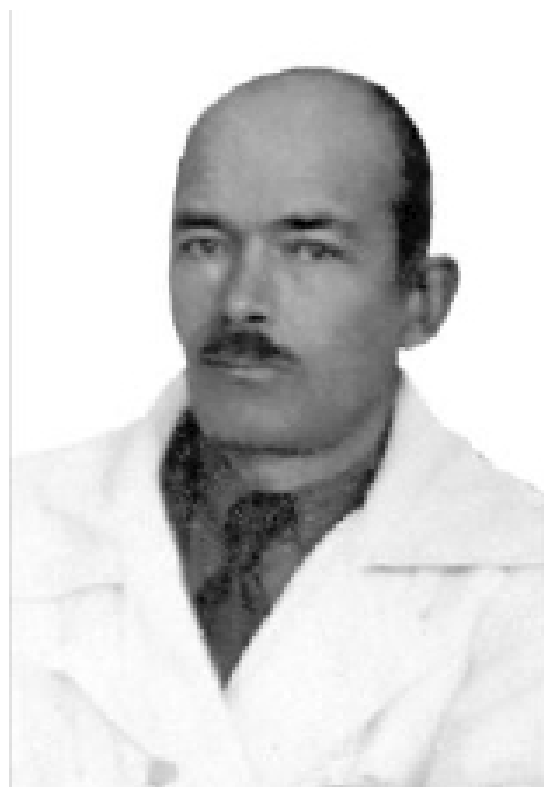


Рисунок 2. Фото. Сутин Илья Аронович (1897-1979), доктор медицинских наук (1935), профессор (1935 г.).

Некоторые профессора Сталинградского медицинского института, в том числе и профессор Сутин И.Л. в середине 1943 г. возвратились в г. Сталинград для восстановления и возобновления функционирования института. Профессором Сутиным И. А. была проведена большая работа по восстановлению Сталинградского санитарно-бактериологического института, в котором он работал научным консультантом. Кроме того, функцию научного консультанта он выполнял в 2-х госпиталях, одновременно вместе с ним профессора из других кафедр в течение 1943–1944 гг. провели значительную работу по подготовке медицинских кадров, организации различного рода курсов для врачей эвакуационных госпиталей, санитарных врачей и эпидемиологов.

После окончания войны и возвращения Крымского медицинского института в Крым, в г. Симферополь в свои родные стены, профессор Сутин И.А. возвращается на прежнюю должность заведующего кафедрой микробиологии Сталинградского медицинского института, где проработал в этой должности с 1945 г. до 1953 г., а затем перешел на должность профессора.

Работая на кафедре микробиологии Сталинградского медицинского института, большое внимание профессор Сутин И.А. уделял проведению научных исследований [37–40]. Под его руководством выполнены научные работы, посвященные бактериофагии и выпущена монография «Бактериофаг и его применение в медицине» (Рис.3) [41; 42], а также выполнено несколько кандидатских диссертаций «Санитарно-эпидемиологическое значение обнаружения кишечного тифозного бактериофага в водоемах г. Сталинграда и г. Симферополя (Чеботарева Р.В., 1947); «Этиология бактериальной дизентерии в г. Алма-Ате в 1932-1951 гг. и значение атипичных дизентерийных бактерий (Демидова С.И., 1954) и др. [43]. Много сил и времени профессор Сутин И.А. уделял вниманию повышению уровня подготовки практических врачей, путем издания методической литературы [44; 45].

Сутин И.А. был талантливым педагогом, авторским коллективом во главе с ним, и при участии сотрудников кафедры Финн Г.Р., Зеленской Л.Н. в 1951 г. был подготовлен практикум «Медицинская микробиология» для медицинских училищ по микробиологии, выдержавший 6 изданий и переведенный на 6 языков [43, 46–53].

В 50-е годы под руководством и при участии профессора Сутина И.А. выполнена серия научных исследований, посвященных антагонизму микробов, аденовируса, вакцинации при гриппе и другими научными проблемами [54–60]. На основании этих исследований были защище-

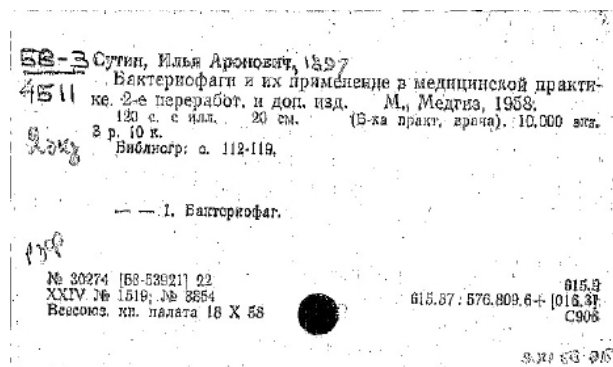


Рисунок 3. Формуляр Самарской библиотеки на монографию Сутина И.А. Бактериофаги и их применение в медицинской практике. 2-ое переработанное и дополненное. М. Медгиз, 1958

ны кандидатские диссертации Зеленской Л.Н. (1950), Финном Г.Р. (1952), Гавриловой-Белой Ю.А. (1953), Демидовой С.И. (1954).

Профессор Сутин с научными докладами выступал перед учеными на конференциях и научных сессиях Сталинградского медицинского института (1947, 1968, 1969 гг.). В 1970 г. выступал в г. Омске на Юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.И. Ленина [43].

В годы работы в Сталинградском медицинском институте, кроме научной, педагогической, методической и просветительской деятельности профессор Сутин И.А. активной занимался общественной работой: в течение 3-х созывов избирался в местный комитет, избирался доверенным лицом по выборам в областной Совет, председателем санитарно-эпидемиологического Совета Сталинградского областного отдела здравоохранения; был членом редколлегии Трудов Сталинградского медицинского института, Председателем Студенческого научного общества. За огромную и многогранную активность, за заслуги перед обществом был награжден Почетной грамотой Сталинградского облисполкома, отмечен Приказами Наркомздрава РСФСР к 60-летию (20 сентября 1957 г.) и 70-летию (27 сентября 1967 г.), а также награжден орденом «Знак Почета» [43].

Умер Сутин И.А. в 1979 году в г. Волгограде. Памяти доктора медицинских наук, профессора Сутина Ильи Ароновича посвящено много публикаций. В них отражены результаты научных исследований и достижений в области микробиологии и эпидемиологии и его вкладу в совершенствование учебного процесса, выполненные им при работе на кафедрах микробиологии в разных медицинских ВУЗах СССР: на медицинском факультете Белорусского университета (ныне Белорусский медицинский универси-

тет), в Сталинградском медицинском институте (ныне Волгоградский медицинский университет) и Крымском медицинском институте (ныне Крымский Федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского») [61–66].

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственное казенное учреждение «Государственный архив Республики Крым» Дело «Сутин Илья Аронович». Р-4087. Опись 4. Дело 6.:67.
2. Сутин И. А. Малярия в Мозырском уезде. Белорусская медицинская мысль. 1924;(2-3):16.
3. Сутин И. А. К эпидемиологии бешенства в Белоруссии. Белорусская медицинская мысль. 1924;(6):10.
4. Сутин И. А. К вопросу о применении свежего фиксированного яда бешенства. Белорусская медицинская мысль. 1925;(7):16.
5. Сутин И. А. Наш опыт децентрализации антирабических прививок. Белорусская медицинская мысль. 1926;(7):12.
6. Сутин И. А. О значении реакции иммунитета для диагностики центральной нервной системы – менингиты. Записки Белорусского санитарно-бактериологического института. 1926;1:14.
7. Сутин И. А. О вирулентности дифтерийных палочек у носителей и больных. Записки Белорусского санитарно-бактериологического института. 1926;1:8.
8. Sutin I. A. Erwagungen and erfahrungen uber die deretratisation der tolewutschutzimpfung. Zentr fur Bacteriology. 1927;103:10.
9. Сутин И. А. О приближении пастеровских прививок к населению. Московский медицинский журнал. 1927;(7):6.
10. Сутин И. А. Эпидемия менингита в Крупском районе Оршанского округа в 1926-1927 годах. Белорусская медицинская мысль. 1927;(9-12).
11. Сутин И. А. К характеристике одной эпидемии паратифа В. Гигиена и эпидемиология. 1928;(11):4.
12. Сутин И. А. К биологии музейных паратифозных штаммов СССР. Минск, 1927.
13. Сутин И. А. 2 случая болезни Банга у человека. Тезисы II съезда микробиологов. Москва. 1930:1.
14. Сутин И. А. К бактериологии и серологии дифтерийных палочек (белорусский язык); 1931.
15. Сутин И. А. О работе по бруцеллезу Краевого института эпидемиологии и микробиологии в г. Алма-Ата. Медицинский журнал Казахстана. 1933;(2-3):10.
16. Сутин И. А. Значение высева сгустка крови для диагностики брюшного тифа. Медицинский журнал Казахстана. 1934;(1-2):4.
17. Сутин И. А. О некоторых вопросах бруцеллезной инфекции человека. Медицинский журнал Казахстана. 1934;(7-8):12.
18. Сутин И. А. Практическое руководство по микробиологии для студентов-медиков. Алма-Ата. – Казиздат; 1934.
19. Глеклер Н. Э., Кудряков В. Т., Сутин И. А. Брюшной тиф и паратифозные заболевания. Москва - Алма-Ата: Казахстан. Краевое издательство; 1934.
20. Сутин И. А. К этиологии и эпидемиологии геморрагического колита в г. Алма-Ата. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1935;14(3):396-403.
21. Сутин И. А. Новости в вопросах микробиологии, инфекции и иммунитета. Медицинский журнал Казахстана. 1935;(1-2):6.
22. Сутин И. А., Златковский А. Д. Корь и борьба с нею. Кызыл-Орда; 1935.
23. Сутин И. А. Что за болезнь человека бруцеллез. Казиздат; 1935.
24. Сутин И. А. К вопросу о роли палочки Пфейфера в этиологии гриппа в г. Алма-Ата. Научные известия Казахского медицинского института. 1936;(2):8.
25. Сутин И. А. О работе Казахского сан-бак. института за 10 лет. Труды Казахского Сан-бак. Института. 1936;1:16.
26. Сутин И. А. К вопросу о желтых вариантах микробов тифозно-паратифозной группы. Труды Казахского Сан-бак. Института. 1936:14.
27. Сутин И. А. К проблеме специфического терапии бруцеллеза. Труды Казахского Сан-бак. института. 1936;1:10.
28. Сутин И. А. Состояние борьбы с бруцеллезом в Казахстане. Тезисы 1-го Краевого Медицинского съезда. – Алма-Ата. 1936:1.
29. Сутин И. А. Кишечные инфекции и борьба с ними в Казахстане. Тезисы 1-го Краевого Медицинского съезда. – Алма-Ата. 1936:1.
30. Сутин И. А. Современное состояние вопросов этиологии, эпидемиологии и иммунологии при бруцеллезе. Журнал невропатологии и психотерапии. 1937;(7):6.
31. Сутин И. А. Специфическая профилактика раневых инфекций. Труды Сталинградского медицинского института. 1940;3:14.
32. Сутин И. А. Бруцеллез. Сталинград. 1940:18.
33. Сутин И. А. Проблема специфической профилактики столбняка и анаэробной инфекции. Труды Сталинградского медицинского института. 1940;4:10.
34. Сутин И. А. Действие фара in vitro. Труды Сталинградского медицинского института. 1940;4:87-106.
35. Сутин И. А. Туляремия. Сталинград; 1942.
36. Сутин И. А. К эпидемиологии менингита. Труды Сталинградского медицинского института. 1942;5:30.
37. Сутин И. А. Бруцеллез. Сталинград. Обл. книгоиздательство. ст.Н.-Чирская: тип. «Колхозник Дона»; 1945.
38. Сутин И. А. Туляремия. Сталинград. Колхозник Дона; 1945.

39. Сутин И. А. Сталинградский медицинский институт в дни Великой Отечественной войны. Труды Сталинградского государственного медицинского института. Сталинград. Облкнигоиздательство. 1945;5;3-16.
40. Сутин И. А. Возрождение Сталинградского медицинского института. Вестник высшей школы. 1945;(2).
41. Сутин И. А. Бактериофаг и его применение в медицинской практике. Сталинград; 1947.
42. Сутин И. А. Бактериофаги и их применение в медицинской практике. Москва. Медгиз; 1958.
43. Волгоградский областной государственный архив. Дело «Сутина Илья Аронович – микробиолог, доктор медицинских наук, профессор, заведующий вирусологической лаборатории Сталинградской областной санэпидстанции за 1934-1973 гг.», реестр 12016, фонд № 6880, опись 2. 25.12.75:3.
44. Донченко Е. С., Сутин И. А., Хейфец Н. С. Наставление по методике лабораторных анализов: для районных медицинских учреждений. Сталинград Областное книгоиздательство; 1948.
45. Донченко Е. С., Сутин И. А., Хейфец Н. С. Наставление по противозидемической работе (Для участковых мед. работников). Сталинград. Областное книгоиздательство. 1949.
46. Сутин И. А., Финн Г. Р., Зеленская Л. Н. Медицинская микробиология: учебник. М.: Медгиз. 1951.
47. Сутин И. А., Финн Г. Р., Зеленская Л. Н. Медицинская микробиология: учебник. София. 1953 (на болгарском языке).
48. Сутин И. А., Финн Г. Р., Зеленская Л. Н. Медицинская микробиология: учебник. М.: Медгиз. 1955.
49. Сутин И. А., Финн Г. Р., Зеленская Л. Н. Медицинская микробиология: учебник. М.: Медгиз. 1956. (на угорском языке).
50. Сутин И. А., Финн Г. Р., Зеленская Л. Н. Медицинская микробиология: учебник. М.: Медгиз. 1958.
51. Сутин И. А., Финн Г. Р., Зеленская Л. Н. Учебник медицинской микробиологии. М.: Медгиз. 1962.
52. Сутин И. А., Финн Г. Р., Зеленская Л. Н. Микробиология: учебник. М.: Медицина. 1966.
53. Сутин И. А., Финн Г. Р., Зеленская Л. Н. Микробиология. Учебник для учащихся медицинских училищ. Москва. Медицина. 1973.
54. Сутин И. А. Наука о самых малых организмах. 1955.
55. Сутин И. А. К вопросу о видообразующей изменчивости микробов кишечного тифозной группы. Москва. 1957.
56. Сутин И. А., Бендерская Е. А., Полякова И. Л., Найман З. И., Эпштейн Р. В., Фогельсон Т. А. К эпидемиологии дифтерии пищевого происхождения. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. Москва. 1958.
57. Сутин И. А., Донченко Е. С. К вопросу об устойчивости дизентерийных микробов к сульфаниламидам.

Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. Москва. 1959.

58. Сутин И. А. Аденовирусные заболевания в Волгоградской области в 1963-1966 гг. 1967.

59. Сутин И. А. Вакцинация против гриппа. 1969.

60. Чествование ученых. Сталинградская правда 27 октября 1957.

61. Финн Г. Р. Из прошлого и настоящего кафедры микробиологии. 1 октября 1973:10:2.

62. Олейников П. П. Из истории сталинградской архитектуры: проекты учреждений здравоохранения и их роль в социокультурном развитии города. Вестник Волгоградского медицинского университета. 2014;50(2):112-120.

63. Петров И. А., Комиссарова Е. В. Подвиг возрождения Сталинградского медицинского института. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции. Волгоград. Изд. ВолГМУ; 2014.

64. Волгоградскому государственному медицинскому университету – 80 лет. За медицинские кадры. ВолГМУ. 2015;8(3007).

65. Киценко О. С., Киценко Р. Н., Комиссарова Е. В., Петрова И. А. Сталинградский государственный медицинский институт в Сталинградской битве: монография. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Волгоградский государственный медицинский университет. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2018.

66. Непомнящий А. А., Кравчук А. С., Ломакин Д. А., Грушецкая В. А., Ислямов Э. М. под редакцией. Сутина Илья Аронович. Профессора Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского: в 3-х томах. Белгород: Константа. 2018;3:138-139.

REFERENCES

1. State Treasury Institution «State Archives of the Republic of Crimea» Case «Sutin Ilya Aronovich». P-4087. Inventory 4. Case 6.:67. (In Russ.).
2. Sutin I. A. Malaria in the Mozyr district. Belarusian medical thought. 1924;(2-3):16. (In Russ.).
3. Sutin I. A. On the epidemiology of rabies in Belarus. Belarusian medical thought. 1924; (6):10. (In Russ.).
4. Sutin I. A. On the use of fresh fixed rabies poison. Belarusian Medical Thought. 1925; (7):11. (In Russ.).
5. Sutin I. A. Our experience of decentralization of anti-rabies vaccinations. Belarusian Medical Thought. 1926;(7):12. (In Russ.).
6. Sutin I. A. About the significance of the immune response for the diagnosis of the central nervous system - meningitis. Notes of the Belarusian Sanitary-Bacteriological Institute. 1926;1:14. (In Russ.).
7. Sutin I. A. About the virulence of diphtheria rods in carriers and patients. Notes of the Belarusian Sanitary-Bacteriological Institute. 1926;1:8. (In Russ.).
8. Sutin I. A. Erwagungen and erfahrungen uber die deretralsation der tolewutschutzimpfung. Zentr fur Bacteriology. 1927;103:10. (In Russ.).

9. Sutin I. A. About the approximation of Pasteur vaccinations to the population. *Moscow Medical Journal*. 1927;(7):6. (In Russ.).
10. Sutin I. A. Epidemic of meningitis in the Krupskiy district of the Orsha district in 1926-1927. *Belarusian medical thought*. 1927;(9-12). (In Russ.).
11. Sutin I. A. To the characteristic of a paratyphoid epidemic V. *Hygiene and epidemiology*. 1928;(11):4. (In Russ.).
12. Sutin I. A. On the biology of museum paratyphoid strains of the USSR. *Minsk*; 1927. (In Russ.).
13. Sutin I. A. 2 cases of Bang's disease in humans. *Abstracts of the II Congress of Microbiologists*. Moscow. 1930:1. (In Russ.).
14. Sutin I. A. On bacteriology and serology of diphtheria bacilli; 1931. (Belarusian language).
15. Sutin I. A. About work on brucellosis of the Regional Institute of Epidemiology and Microbiology in Alma-Ata. *Medical journal of Kazakhstan*. 1933;(2-3):10. (In Russ.).
16. Sutin I. A. The value of seeding a blood clot for the diagnosis of typhoid fever. *Medical journal of Kazakhstan*. 1934;(1-2):4. (In Russ.).
17. Sutin I. A. About some questions of human brucellosis infection. *Medical journal of Kazakhstan*. 1934;(7-8):12. (In Russ.).
18. Sutin I. A. A practical guide to microbiology for medical students. Alma-Ata. – Kazizdat; 1934. (In Russ.).
19. Glöckler N. E., Kudryakov V.T., Sutin I. A. Typhoid fever and paratyphoid diseases. Moscow - Alma-Ata: Kazakhstan. Regional publishing house; 1934. (In Russ.).
20. Sutin I. A. On the etiology and epidemiology of hemorrhagic colitis in Alma-Ata. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 1935;14(3):396-403. (In Russ.).
21. Sutin I. A. News in microbiology, infection and immunity. *Medical journal of Kazakhstan*. 1935;(1-2):6. (In Russ.).
22. Sutin I. A., Zlatkovsky A. D. Measles and the fight against it. *Kyzyl-Orda*; 1935. (In Russ.).
23. Sutin I. A. What kind of human disease is brucellosis. *Kazizdat*; 1935. (In Russ.).
24. Sutin I. A. To the question of the role of Pfeifer's bacillus in the etiology of influenza in Alma-Ata. *Scientific news of the Kazakh Medical Institute*. 1936;(2):8. (In Russ.).
25. Sutin I. A. About the work of the Kazakh san-bak. Institute for 10 years. *Proceedings of the Kazakh San-bak. Institute*. 1936;1:16. (In Russ.).
26. Sutin I. A. To the question of yellow variants of microbes of the typhoid-paratyphoid group. *Proceedings of the Kazakh San-bak. Institute*. 1936:14. (In Russ.).
27. Sutin I. A. On the problem of specific therapy for brucellosis. *Proceedings of the Kazakh San-bak. institute*. 1936;1:10. (In Russ.).
28. Sutin I. A. The state of the fight against brucellosis in Kazakhstan. *Abstracts of the 1st Regional Medical Congress*. - Alma-Ata. 1936:1. (In Russ.).
29. Sutin I. A. Intestinal infections and the fight against them in Kazakhstan. *Abstracts of the 1st Regional Medical Congress*. - Alma-Ata. 1936:1. (In Russ.).
30. Sutin I. A. Current state of issues of etiology, epidemiology and immunology in brucellosis. *Journal of Neuropathology and Psychotherapy*. 1937;(7):6. (In Russ.).
31. Sutin I. A. Specific prevention of wound infections. *Proceedings of the Stalingrad Medical Institute*. 1940;3:14.
32. Soutine I. A. Brucellosis. *Stalingrad*. 1940:18. (In Russ.).
33. Sutin I. A. The problem of specific prevention of tetanus and anaerobic infection. *Proceedings of the Stalingrad Medical Institute*. 1940;4:10. (In Russ.). (In Russ.).
34. Sutin I. A. Action of the phage in vitro. *Proceedings of the Stalingrad Medical Institute*. 1940; 4:87-106. (In Russ.).
35. Soutine I. A. Tularemia. *Stalingrad*. 1942. (In Russ.).
36. Sutin I. A. To the epidemiology of meningitis. *Proceedings of the Stalingrad Medical Institute*. 1942;5:30. (In Russ.).
37. Soutine I. A. Brucellosis. *Stalingrad. Region book publishing*. st.N.-Chirskaaya: type. «Kolkhoznik Don»; 1945. (In Russ.).
38. Soutine I. A. Tularemia. *Stalingrad. Collective farmer of the Don*. 1945:35. (In Russ.).
39. Sutin I. A. Stalingrad Medical Institute during the Great Patriotic War. *Proceedings of the Stalingrad State Medical Institute*. Stalingrad. Regional Publishing House. 1945;5:3-16. (In Russ.).
40. Sutin I.A. Revival of the Stalingrad Medical Institute. *Higher school bulletin*. 1945;(2). (In Russ.).
41. Sutin I.A. Bacteriophage and its use in medical practice. *Stalingrad*. 1947. (In Russ.).
42. Sutin I.A. Bacteriophages and their application in medical practice. *Moscow. Medgiz*. 1958. (In Russ.).
43. Volgograd Regional State Archives. Case «Sutin Ilya Aronovich - microbiologist, doctor of medical sciences, professor, head of the virological laboratory of the Stalingrad Regional Sanitary and Epidemiological Station for 1934-1973», register 12016, fund number 6880, inventory 2. 25.12.75:3. (In Russ.).
44. Donchenko E. S., Sutin I. A., Kheifets N. S. Manual on the method of laboratory tests: for regional medical institutions. *Stalingrad Regional book publishing*; 1948. (In Russ.).
45. Donchenko E.S., Sutin I.A., Kheifets N.S. Manual on anti-epidemic work (For district medical workers). *Stalingrad. Regional book publishing*. 1949. (In Russ.).
46. Sutin I. A, Finn G. R., Zelenskaya L. N. *Medical microbiology: textbook*. M.: Medgiz; 1951. (In Russ.).
47. Sutin I. A, Finn G. R., Zelenskaya L. N. *Medical microbiology: textbook*. Sofia; 1953. (In Bulgarian).
48. Sutin I. A, Finn G. R., Zelenskaya L. N. *Medical microbiology: textbook*. M.: Medgiz. 1955. (In Russ.).

49. Sutin I. A., Finn G. R., Zelenskaya L. N. Medical microbiology: textbook. M.: Medgiz. 1956. (In the Ugric language).
50. Sutin I. A., Finn G. R., Zelenskaya L. N. Medical microbiology: textbook. M.: Medgiz. 1958. (In Russ.).
51. Sutin I. A., Finn G. R., Zelenskaya L. N. Textbook of medical microbiology. M.: Medgiz. 1962. (In Russ.).
52. Sutin I. A., Finn G. R., Zelenskaya L. N. Microbiology: textbook. M.: Medicine. 1966. (In Russ.).
53. Sutin I. A., Finn G. R., Zelenskaya L. N. Microbiology. Textbook for students of medical schools. Moscow. Medicine. 1973. (In Russ.).
54. Soutine I. A. Science of the smallest organisms. 1955. (In Russ.).
55. Sutin I. A. To the question of species-forming variability of microbes of the enteric-typhus group. Moscow. 1957. (In Russ.).
56. Sutin I. A., Benderskaya E. A., Polyakova I. L., Naiman Z. I., Epshtein R. V., Fogelson T. A. On the epidemiology of foodborne diphtheria. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. Moscow. 1958. (In Russ.).
57. Sutin I. A., Donchenko E. S. To the question of the resistance of dysentery microbes to sulfonamides. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. Moscow. 1959. (In Russ.).
58. Sutin I. A. Adenoviral diseases in the Volgograd region in 1963-1966. 1967. (In Russ.).
59. Soutine I. A. Vaccination against influenza; 1969. (In Russ.).
60. Honoring scientists. Stalingradskaya Pravda on October 27, 1957. (In Russ.).
61. Finn G. R. From the past and the present of the Department of Microbiology. October 1, 1973:10(2). (In Russ.).
62. Oleinikov P. P. From the history of Stalingrad architecture: projects of health care institutions and their role in the socio-cultural development of the city. Bulletin of the Volgograd Medical University. 2014;50(2):112-120. (In Russ.).
63. Petrov I. A., Komissarova E. V. The feat of the revival of the Stalingrad Medical Institute. Materials of the Interregional Scientific and Practical Conference. Volgograd. Ed. VolgGMU. 2014:220. (In Russ.).
64. Volgograd State Medical University - 80 years. For medical personnel. VolgGMU. 2015;8(3007). (In Russ.).
65. Kitsenko O.S., Kitsenko R.N., Komissarova E.V., Petrova I.A. Stalingrad State Medical Institute in the Battle of Stalingrad: monograph. Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd State Medical University. - Volgograd: Volgograd State Medical University Publishing House, 2018. (In Russ.).
66. Nepomnyashchy A. A., Kravchuk A. S., Lomakin D. A., Grushetskaya V. A., Islyamov E. M. edited by. Sutin Ilya Aronovich. Professors of the Crimean Federal University. IN AND. Vernadsky: in 3 volumes. Belgorod: Constant. 2018;3:138-139. (In Russ.).

МЕХАНИЗМЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ПАРАЗИТИРОВАНИЯ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ

Курбединов Р. А., Лысак М. С., Сатаева Т. П.

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Сатаева Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: tanzcool@mail.ru

For correspondence: Sataieva Tatiana Pavlovna, MD, Professor, Head of the Microbiology, virusology and immunology Department, Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, e-mail: tanzcool@mail.ru

Information about authors:

Kurbedinov R. A., <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-4240-7426>

Lysak M. S., <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-0429-4205>

Sataieva T. P., <http://orcid.org/0000-0003-3154-3203>

РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщаются и сравниваются современные знания о важном, но всё ещё не досконально изученном аспекте патогенеза инфекций, вызываемых внутриклеточными патогенами бактериальной природы. Вирусы и внутриклеточные патогенные бактерии (ВПБ) при течении инфекционного процесса в одинаковой степени нуждаются в подходящих для эффективной репликации и пролиферации клетках. В случае с антропонозными инфекциями, виды клеток, поражаемых обеими группами патогенов, в действительности очень схожи и включают как макрофаги и дендритные клетки, так и эпителиальные клетки, фибробласты и клетки эндотелия с неспецифической фагоцитарной активностью. Эти терминально дифференцированные клетки обычно находятся в метаболически спокойном состоянии, когда они сталкиваются с этими патогенами во время инфекции. Такое состояние клеток-хозяев не удовлетворяет обширной потребности в питательных веществах, требуемых для эффективного внутриклеточного размножения вирусов и в особенности ВПБ, которым необходимо осуществлять свой собственный специфический внутриклеточный метаболизм, чтобы выживать и эффективно размножаться в нишах клеток-хозяев. С этой целью вирусам и ВПБ необходимо перепрограммировать метаболизм клетки-хозяина для повышения снабжения питательными веществами, энергией и метаболитами, которыми должен быть обеспечен патоген для успешного осуществления его размножения. При вирусных инфекциях это достигается путём взаимодействия специфических факторов вирулентности с центральными регуляторами метаболизма, включая онкогены и супрессоры опухолей, или путём введения вирусоспецифических онкогенов. О механизмах, приводящих к перепрограммированию метаболизма клетки-хозяина, осуществляемому внутриклеточными патогенами бактериальной природы, на сегодняшний день имеется гораздо меньше сведений. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что аналогичные механизмы могут также определять перепрограммирование метаболизма клетки-хозяина при инфекциях, вызываемых ВПБ.

Ключевые слова: бактерии, внутриклеточная персистенция, метаболизм, перепрограммирование.

BACTERIAL PATHOGENS INTRACELLULAR PARASITISM MECHANISMS

Kurbedinov R. A., Lysak M. S., Sataieva T. P.

Institute «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

This review summarizes and compares the present knowledge on this important, yet still poorly understood aspect of pathogenesis of human infections caused by intracellular bacterial pathogens. As it was discovered intracellular bacterial pathogens (IBPs) and viruses both require the appropriate host cells for efficient life cycle during the infection process. During infection the potential host cell types for the both groups of pathogens show similarity and can involve phagocytic immune cells like monocytes/macrophages and dendritic cells, as well as epithelial cells, fibroblasts and endothelial cells which are known as «nonprofessional» phagocytes. These highly differentiated cells are usually staying in a metabolically quiescent state when they are encountered by infectious pathogens. Relatively slow metabolic state of the host cells does not meet the extensive nutritive demands providing efficient intracellular reproduction of IBPs which have to induce their bacterial specific intracellular metabolism in order to survive and multiply in their host cellular niches. To achieve this target the IBPs have to reprogram the host cell metabolism in a pathogen-specific way to increase the synthesis of nutrients, energy, and metabolites which are necessary for the pathogen replication. Viral agents achieve this target by the possible interaction of specific viral proteins with the key metabolic regulators, involving oncogenes and tumor suppressors, or by the introduction of virus-specific oncogenes. However, the mechanisms

leading to metabolic reprogramming of the host cell by IBPs are much more unrevealed than the viral ones but the available scant data can allow us to assume the similar mechanisms as in viral diseases may also perform the host cell metabolism reprogramming during IBP infections.

Key words: bacteria, intracellular persistence, metabolism, reprogramming.

Бактерии, обладая собственным механизмом макромолекулярного биосинтеза, при репликации в клетках-хозяевах (в частности, в случае с инфекциями, вызываемыми ВПБ), в значительной степени полагаются на свои метаболические способности для обеспечения большинства низкомолекулярных катаболических, а также анаболических метаболитов и АТФ. Некоторые из ВПБ даже являются метаболическими универсалами (например, сальмонелла и шигелла), т.е. они могут самостоятельно производить все низкомолекулярные метаболиты, начиная с простых углерод-, азот- и серосодержащих соединений, и могут эффективно расти в определённых средах, содержащих только эти основные питательные вещества [1; 2]. Однако многие ВПБ утратили генетическую информацию для различных катаболических и многих анаболических путей и могут эффективно размножаться только в подходящих клетках-хозяевах, наиболее известными среди них являются хламидии и риккетсии. Тем не менее, большинство человеческих ВПБ являются “факультативными паразитами”, то есть они способны расти как внутри клетки, так и вне ее [3].

Способность устанавливать стабильный внутриклеточный бактериальный жизненный цикл зависит от нескольких функций бактерий и клеток-хозяев.

1. Интернализация клеткой-хозяином, которая предусматривает (особенно в случае непрофессиональных фагоцитарных клеток) распознавания соответствующего рецептора клетки-хозяина специфичными для ВПБ компонентами поверхности (т.н. “инвазинами”) и инициированный фагоцитоз ВПБ после их адгезии.
2. Образование специфических вакуолей, содержащих патоген, или высвобождение ВПБ в цитозоль клетки-хозяина после лизиса первичной фагосомы.
3. Избегание защитных механизмов хозяина (клетки).
4. Перепрограммирование метаболизма клетки-хозяина, вызванного ВПБ.
5. Адаптация бактериального метаболизма к метаболизму клетки-хозяина.

Принимая во внимание, что был достигнут значительный прогресс в раскрытии процессов, описанных выше в п.1-3 [1], для большинства ВПБ значительно меньше известно о последних двух процессах.

Снабжение подходящими питательными веществами играет решающую роль для внутриклеточного выживания и размножения ВПБ. В связи с этим была проделана значительная работа, чтобы ответить на вопрос, какие основные питательные вещества поступают от клеток-хозяев внутриклеточным паразитам бактериальной природы и как они обрабатываются ими. Большинство этих исследований было проведено в основном на клеточных культурах и частично на животных моделях [2 - 7].

Что примечательно, некоторые из этих исследований показывают, что как факультативные, так и облигатные внутриклеточные паразиты, которые до сих пор анализировались в отношении внутриклеточного потребления питательных веществ и метаболитов, по всей видимости, следуют в клетках-хозяевах схожей стратегии, которую принято называть “двусторонним метаболизмом” [8; 9]. Понятие “двусторонний метаболизм” означает, что ВПБ используют в качестве основного источника энергии различные богатые энергией углеродные соединения хозяина, которые не так важны для клетки-хозяина, как глюкоза. К ним относятся в основном С3-метаболиты, такие как пируват или вещества, которые могут быть преобразованы в пируват, такие как глицерин, серин и цистеин [6; 8; 10 - 16]. Пируват в дальнейшем окисляется до ацетил-Ко-А, который вступает в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), образуя важные промежуточные продукты и АТФ путем окислительного фосфорилирования или субстратного фосфорилирования субстрата (через ацетилфосфат в ацетат). Он также может участвовать в глюконеогенезе. Жиры или холестерин могут быть также использованы в качестве богатых энергией компонентов, как в случае микобактерий туберкулеза.

Первоначальный биосинтез, осуществляемый ВПБ в клетках-хозяевах, обычно ограничивается теми соединениями, которые не могут быть получены клетками-хозяевами. В частности, сюда входят компоненты клеточной стенки. Для реализации этих незаменимых биосинтетических путей ВПБ, по-видимому, используют ограниченное количество глюкозы, полученной из клеток хозяина, глюкозо-6-фосфата или других углеводов, которые могут быть преобразованы в глюкозо-6-фосфат. Большинство других низкомолекулярных метаболитов, включая большинство аминокислот, нуклеотидов, жирных

кислот и витаминов, в основном поступают из клетки-хозяина. Исключением в данном случае являются три заменимые аминокислоты – глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота и аланин. Они эффективно синтезируются *de novo* всеми протестированными ВПБ [8; 10; 13 - 16].

Интересно, что эти три аминокислоты (их D-формы) либо непосредственно необходимы в значительных количествах для синтеза компонентов клеточной стенки (пептидогликан и липотейхоевые кислоты), либо действуют, как аспарагиновая кислота, которая является предшественником мезо-диаминопимелата (мДАП), который представляет собой важный структурный компонент пептидогликана и синтезируется *de novo* всеми ВПБ, кроме представителей рода *Francisella*. Последние, вероятно, используют лизин, который может быть получен из клетки-хозяина, вместо мДАП. Таким образом, внутриклеточная репликация ВПБ требует также значительного количества низкомолекулярных метаболитов из клетки-хозяина. Стратегия “двустороннего метаболизма” также позволяет экспрессировать факторы вирулентности, которые необходимы для внутриклеточной репликации. Их экспрессия часто подвергается подавлению катаболитов, т.е. блокируется, когда глюкоза является основным источником углерода [4].

По сравнению со значительными знаниями о внутриклеточном метаболизме ВПБ, мало что известно о перепрограммировании метаболизма клетки-хозяина, необходимого для эффективного внутриклеточного паразитирования ВПБ [17].

Чтобы обеспечить внутриклеточные патогены необходимым количеством питательных веществ в течение более длительного периода времени, клетка-хозяин должна соответствовать, по крайней мере, двум следующим важным требованиям.

1. Основные переносчики питательных веществ (особенно для глюкозы и глутамин) и основные катаболические, а также анаболические пути должны быть активированы для удовлетворения дополнительной потребности ВПБ в питательных веществах

2. Необходимо избегать преждевременной гибели клеток, несмотря на программы стресса, которые могут быть вызваны инфекцией. Очевидно, что раковые клетки и установленные клеточные линии, большинство из которых происходят из раковых клеток, в целом уже осуществляют активированный промежуточный метаболизм и, таким образом, выполняют эти функции, т.е. они демонстрируют повышенное поглощение глюкозы и нередко глутамин, аэробный гликолиз, повышенный поток глюкозы по пентозофосфатному пути (ПФП) и зачастую

повышенную анаболическую активность, которая может привести к биосинтезу аминокислот, нуклеотидов и липидов, осуществляемому с высокой скоростью [18].

Поэтому неудивительно, что клеточные линии млекопитающих, часто используемые в качестве экспериментальных клеток-хозяев, позволяют эффективно воспроизводить многие ВПБ [10]. Однако подобные условия протекания метаболизма обычно неприменимы к клеткам-хозяевам, с которыми эти патогены сталкиваются во время инфекций *in vivo*. Большинство из них являются окончательно дифференцированными клетками, которые находятся в состоянии покоя, т.е. проявляют низкую катаболическую и анаболическую активность. Другие возможные клетки-хозяева могут находиться в метаболически активированном состоянии, которое, однако, неблагоприятно для пролиферации большинства ВПБ (например, активированных плазмацитоидные дендритные клетки и нейтрофилы). Исключениями, по-видимому, являются лимфоциты, особенно CD4+ Т-клетки и В-клетки и альтернативно активированные макрофаги; активированный метаболизм этих иммунных клеток позволяет эффективно культивировать некоторые ВПБ (например, представителей родов *Salmonella* и *Brucella*) [19; 20].

Однако при большинстве инфекций, вызываемых внутриклеточными паразитами бактериальной природы, метаболизм первичных клеток-хозяев должен быть сначала активирован посредством взаимодействия специфических факторов с клетками-мишенями до “состояния про-микробного метаболизма”, чтобы обеспечить эффективную пролиферацию ВПБ [21]. О факторах, приводящих к про-бактериальным метаболическим состояниям клеток-хозяев, известно очень мало.

ВПБ способны размножаться внутри клеток-хозяев в специфичных вакуолях, в цитозоле или даже в обоих нишах [22]. Скорость репликации ВПБ, находящихся в цитозоле, в целом выше, чем у ВПБ, размножающихся в вакуолях, окружённых мембраной, что предполагает более лёгкий доступ цитозольных ВПБ к основным питательным веществам по сравнению с вакуолярными ВПБ. Однако это может также привести к более быстрому истощению необходимых питательных веществ в клетках-хозяевах цитозольными ВПБ с возможными негативными последствиями для инфицированных клеток (например, индукция аутофагии, выработка активных форм кислорода и другие антимикробные клеточные реакции). Для преодоления этих разнообразных эффектов ВПБ разработали различные стратегии, включая перепрограммирование

метаболизма клетки-хозяина. Ниже мы обобщим то, что известно об этом интригующем, но все еще слабо изученном аспекте внутриклеточного жизненного цикла ВПБ [4].

Репликация ВПБ в цитозоли.

Listeria monocytogenes значительно активизирует гликолитический путь и начальные звенья ЦТК при заражении макрофагов, полученных из костного мозга [17; 23]. Тем не менее, лишь небольшой процент популяции этих клеток заражен большим количеством бактерий, при этом значительное число макрофагов содержат мало бактерий или вообще не содержат их. Это открытие предполагает, что только субпопуляция первичных макрофагов адекватно активируется (возможно, за счет взаимодействия специфических факторов листерии с подходящим рецептором макрофагов [17]) и, таким образом, становится подготовленной для эффективной внутриклеточной репликации *L. monocytogenes*. Это предположение подтверждается тем фактом, что J774 макрофаго-подобные клетки (клеточная линия, которая осуществляет метаболизм, активированных онкогеном миелоцитоматоза) инфицируются представителями вида *L. monocytogenes* с гораздо большей скоростью и легко поддерживают эффективную репликацию листерий [17].

Понижающая регуляция мышей с p53 и с нокаутированным p53 приводит к усилению внутриклеточной репликации *L. monocytogenes*, тогда как внутриклеточная репликация ингибируется сверхэкспрессией p53 [24]. Снижение уровня p53 приводит, подобно активации онкогена миелоцитоматоза, к индуцированному поглощению глюкозы, последующему аэробному гликолизу и снижению активности окислительного фосфорилирования. Эта метаболическая программа клетки-хозяина, по-видимому, обеспечивает благоприятные условия для внутриклеточной пролиферации *L. monocytogenes*.

В этом контексте следует отметить, что метаболический поток (включая гликолитический поток) понижается в клетках J774 при инфекции *L. monocytogenes*, в отличие от его повышенной регуляции в BMDMS. Однако метаболизм клеток J774 уже сильно активирован (из-за повышенной активности онкогена миелоцитоматоза), и инфекция может вызвать дефицит питательных веществ в этих клетках. Это очевидное несоответствие между метаболическими реакциями клеток-хозяев первичных и раковых клеток при заражении одной и той же ВПБ еще раз показывает, что метаболические результаты, полученные с инфицированными ВПБ установленными клеточными линиями, следует рассматривать с большой осторожностью.

Представители рода *Shigella* (в основном *S. dysenteriae*, *S. flexneri* и *S. sonnei*) и близкородственная энтероинвазивная кишечная палочка (ЭИКП) являются цитозольными ВПБ, заражающими преимущественно приматов [25]. Большинство исследований, посвященных метаболическим реакциям клеток-хозяев, вызванным *S. flexneri*, проводят с клеточными линиями рака кишечника человека (HeLa, Henle 407 и Caco-2) или с первичными эндотелиальными клетками пупочной вены человека неопределенного метаболического статуса [26; 27; 28]. Используемые метаболически активированные раковые клетки-хозяева, по-видимому, находятся в метаболическом состоянии, которое очень подходит для поддержки внутриклеточного двустороннего метаболизма *S. flexneri*. В этом случае главную роль играют пируват (или лактат) в качестве источника энергии [28] и глюкоза (или глюкозо-6-фосфат), необходимая для протекания необходимых анаболических реакций [29], особенно биосинтеза компонентов клеточной оболочки. Поэтому неудивительно, что шигеллез в дальнейшем не индуцирует и без того высокоактивный гликолитический путь этих клеток-хозяев, но поскольку пируват теперь потребляется внутриклеточной шигеллой в качестве источника энергии, инфицированные клетки выделяют ацетат вместо лактата [38]. Из-за метаболического стресса, оказываемого инфекцией на клетки-хозяева, основные метаболические пути инфицированных клеток вновь подавляются [23; 28; 29]. В частности, голодание инфицированных клеток из-за потребления аминокислот внутриклеточными паразитами бактериальной природы приводит к ингибированию мишени комплекса рапамицина 1 и индукции интегрированного пути реакции на стресс [26]. Однако эти исследования не дают ответа на вопрос, заражает ли шигелла клетки-хозяева *in vivo*, которые уже метаболически подготовлены для поддержки внутриклеточной репликации шигеллы, или способна ли шигелла активно перепрограммировать метаболизм (даже метаболически неактивных) клеток-хозяев до состояния, которое позволяет шигеллам реплицироваться интрацеллюлярно.

Наблюдение о том, что шигелла поражает клетки крипт толстой кишки в ранние моменты времени [30] (на примере модели морской свинки [31]), вызывает особый интерес. Крипты содержат пролиферирующие стволовые клетки Lgr5+, необходимые для регенерации дифференцированных эпителиальных клеток кишечника и клеток Панета. В мышинной модели эти два типа клеток в основании крипты метаболически очень активны [32; 33]. В то время как клетки

Панета демонстрируют повышенный гликолитический фенотип и выделяют лактат, метаболизм ствольных клеток Lgr5⁺ основан на усилении процесса окислительного фосфорилирования, который поддерживается секретлируемым клетками Панета лактатом. Лактат, по-видимому, поглощается клетками Lgr5⁺ и превращается в пируват [33]. Таким образом, эта популяция клеток Lgr5⁺ может являться ранними клетками-хозяевами для шигелл.

Francisella tularensis способна заражать многочисленные типы клеток млекопитающих и вызывает у представителей Зайцеобразных болезнь, подобную чуме. Макрофаги представляют собой основные клетки-хозяева, в которых эти граммотрицательные бактерии эффективно размножаются в цитозоле [11]. Эти клетки-хозяева также в основном ответственны за распространение *in vivo*. Исследования с патогенными для человека и непатогенными подвидами *F. tularensis*, растущими на питательных средах, показывают, что глюкоза является наиболее эффективным углеродным субстратом [15; 34]; глицерин и пируват также могут служить источником углерода для роста *F. tularensis*, однако в меньшей степени. Репликация *F. tularensis in vivo* (у мышей и в макрофагах, полученных из костного мозга), по-видимому, зависит от нескольких источников углерода, полученных от хозяина, включая сложный набор аминокислот, особенно от цистеина [11]. Было показано, что два переносчика аминокислот, участвующих в поглощении глутаминовой кислоты и аспарагина, необходимы для жизненного цикла цитозоля [35]. В присутствии пирувата в качестве основного субстрата (в условиях ограничения глюкозы) наблюдается снижение внутриклеточной репликации, которая зависит от глюконеогенеза [34; 36]. Таким образом, *F. tularensis*, по-видимому, также следует для эффективной репликации в клетках-хозяевах - аналогично другим цитозольным ВПБ - двустороннему метаболизму с пируватом, глицерином и цистеином (или, возможно, также другими аминокислотами) в качестве основного источника энергии, дополненного глюкозой в качестве основного субстрата для незаменимых бактериальных биосинтезов (в основном тех, которые дают компоненты клеточной оболочки и нуклеотиды).

Обширное метаболическое перепрограммирование первичных макрофагов, полученных из костного мозга мышей (как клеток-хозяев) наблюдается при заражении *F. tularensis*. По всей видимости, альтернативная активация макрофагов не происходит при заражении. Элиминация аргиназы 1, приводящая к усилению выработки NO, также существенно не изменяет

эффективность внутриклеточной репликации *F. tularensis*. Скорее всего, *F. tularensis* подавляет HIF-1 α в первичных макрофагах и, таким образом, предотвращает переход к аэробному гликолизу. Это метаболическое перепрограммирование клеток-хозяев необходимо для оптимальной внутриклеточной репликации *F. tularensis*. Капсула франциселлы, вероятно, участвует в этом процессе [37]. Кроме того, индуцированная Atg5-независимая аутофагия в инфицированных франциселлой клетках поддерживает внутриклеточную репликацию *F. tularensis*, вероятно, за счет предоставления дополнительных питательных веществ [38]. Сама франциселла защищена от аутофагического уничтожения поверхностными полисахаридами [37].

В отличие от *S. flexneri*, *L. monocytogenes* и *F. tularensis*, *Rickettsia prowazekii* является облигатным цитозольным паразитом, обладающим сильно сниженным набором катаболических и анаболических путей. В геноме этой граммотрицательной бактерии отсутствуют все гены гликолиза/глюконеогенеза и для обеих ветвей ПФП, но при этом имеется весь набор генов, кодирующих ферменты ЦТК. АТФ частично транспортируется с помощью специфических АТФ-транслоказ из клетки-хозяина [39], но как только бактерии израсходуют АТФ хозяина, они могут инициировать генерацию АТФ через окислительное фосфорилирование с помощью собственной цепи переноса электронов с использованием NADH / H⁺ (образуется в ЦТК путем окисления α -кетоглутарата, полученного из глутаминовой кислоты, предоставленной хозяином) [40], из оксалоацетата (полученного из аспартата хозяина) или пирувата (полученного из серина хозяина) [41]. Эти аминокислоты служат необходимыми источниками энергии для внутриклеточного роста *R. prowazekii*. АТФ, возможно, также генерируется путем фосфорилирования субстрата путем превращения пирувата в ацетат; геном риккетсий содержит гены для этого пути генерации АТФ [39].

Хотя у *R. prowazekii* отсутствует большинство анаболических путей [39], данный вид продуцирует некоторые анаболические метаболиты, которые не могут быть предоставлены клеткой-хозяином, в первую очередь мДАП, необходимый для биосинтеза пептидогликана и 2-кето-3-дезоксиктулоновой кислоты, необходимой для синтеза липополисахаридов. Кроме того, *R. prowazekii* использует по меньшей мере два пути поглощения триозофосфата. Глицерин-3-фосфат непосредственно транспортируется и включается в фосфолипиды [42; 43], и, кроме того, ген для GlpT-гомологичного переносчика глицерина-3-

фосфата также был идентифицирован в геноме *R. prowazekii* (RP054).

Высокая зависимость этого облигатного внутриклеточного цитозольного паразита от поступления питательных веществ и метаболитов из клетки-хозяина также отражается в многочисленных транспортных системах, которые были идентифицированы в геноме *R. prowazekii* [39;]. Эта зависимость от метаболитов хозяина, скорее всего, требует массивного перепрограммирования метаболизма клеток хозяина при заражении этим микроорганизмом. Однако этот важный аспект до сих пор требует дополнительные подтверждения.

В совокупности, в отношении изучения внутриклеточного метаболизма этих цитозольных ВПБ был достигнут значительный прогресс, который демонстрирует примечательные сходства. Хотя метаболические возможности четырех описанных ВПБ очень существенно различаются, все четыре описанные выше ВПБ, по-видимому, полагаются для своей внутриклеточной репликации на двусторонний метаболизм с использованием полученного из хозяина СЗ-метаболита (который менее важен для клетки-хозяина, чем глюкоза) в качестве основного источника энергии. В зависимости от ВПБ, это либо непосредственно пируват, либо метаболиты, которые могут быть преобразованы в пируват, такие как лактат, глицерин, серин и цистеин. И хотя превращение пирувата в ацетат в качестве основного пути генерации АТФ было экспериментально показано до сих пор только на примере шигелл [28], поразительно, что все четыре цитозольных ВПБ обладают этим путём генерации АТФ, а также способностью превращать серин в пируват.

Также примечательно, что эти ВПБ, включая метаболически универсальную шигеллу [28; 29], получают многие анаболические метаболиты (в частности, аминокислоты) из клетки-хозяина и, вероятно, ограничивают свою анаболическую активность в основном теми продуктами, которые не могут быть предоставлены даже богатой питательными веществами клеткой-хозяином. Они включают, в частности, компоненты, необходимые для образования специфичных для ВПБ компонентов клеточной оболочки (пептидогликан, липополисахариды) и формирования цепи переноса электронов, например, менахинон [44]. Эти хорошо адаптированные цитозольные ВПБ также разработали механизм противодействия аутофагии клетки-хозяина (в отличие от большинства других микробов, которые могут проникать в цитозоль клетки-хозяина) и могут даже использовать питательные вещества, которые высвобождаются в результате аутолиза

макромолекул хозяина или других специальных структур [45].

ВПБ, размножающиеся в специализированных вакуолях.

Большинство ВПБ размножаются в клетках-хозяевах в мембраносвязанных компартментах [46]. Наиболее широко исследованные представители этой группы принадлежат к родам *Salmonella*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Brucella*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Chlamydia*. Специфичная для ВПБ модификация вакуолярной ниши, направленная на обеспечение выживания и репликации соответствующего ВПБ, требует специфических белков и липидов, а также включает разрушение секреторных путей клеток-хозяев.

В целом, внутривакуолярные ВПБ получают питательные вещества клетки-хозяина с помощью переносчиков, полученных от хозяина или патогенных переносчиков, вставленных в вакуолярную мембрану, или путем обмена с эндодитарными пузырьками [6; 47]. Этими путями ВПБ могут импортировать глюкозу из цитозоля клеток-хозяев более контролируемым образом или из внеклеточной среды посредством транспорта экзосом. Последний тип поглощения глюкозы в меньшей степени ухудшит содержание глюкозы клетки-хозяина, чем прямое употребление глюкозы из цитозоля. Примером может служить *Salmonella enterica*, которая обитает в вакуоле содержащей сальмонеллы, при попадании в цитозоль клетки-хозяина, она размножается быстрее, чем в вакуоли, но в данном состоянии инфицированная клетка погибает быстрее в результате пироптоза, чем при интравакуолярном расположении [22].

Известно, что *Salmonella* [19], *Brucella* [20], *Legionella pneumophila* [48], *C. trachomatis* [49], *Brucella abortus* [20], *Coxiella burnetii*, и *Mycobacterium tuberculosis* используют для внутриклеточной репликации глюкозу или другие вещества, генерирующие глюкозу, например, гликоген. Но также все эти ВПБ могут использовать вместе с глюкозой один или несколько метаболитов, полученных от хозяина, например, лактат, пируват, глицерин, малат или аминокислоты [16]. Поскольку данные вещества являются глюконеогенными, происходит процесс глюконеогенеза в этих ВПБ (все из которых кодируют необходимые ферменты). Данный процесс имеет место в тех случаях, когда заканчивается глюкоза, необходимый компонент для биосинтеза поверхностных структур клетки. Большинство данных вакуолярных ВПБ имеет генетический потенциал превращения пирувата в ацетат с ацетилфосфата, генерирующего АТФ путем фосфорилирования субстрата. Только два облигатных ВПБ не способны осуществлять вы-

шеупомянутую реакцию, *Coxiella u Chlamydia*. Необходимый уровень pH (4,5-4,7) для роста *Coxiella* [14], вероятно, неблагоприятен для реакции ацетаткиназы, так как ацетилфосфат может гидролизироваться до ацетата и фосфата.

Патогенные хламидии имеют ограниченные возможности для получения пирувата, и по этой причине не может быть подходящим субстратом для получения АТФ. Но данные ВПБ имеют транслоказы АТФ/АДФ, которые позволяют поглощать АТФ из клетки хозяина [50]. Следовательно, предполагается, что данная группа ВПБ следует стратегии “двустороннего метаболизма”, то есть осуществление эффективно-основного метаболизма углерода и энергии в нишах клеток-хозяев. Как цитозольные, так и вакуолярные ВПБ потребляют значительное количество питательных веществ, которые необходимы для эффективной репликации. Опять же, многие установленные клеточные линии являются отличными клетками-хозяевами для внутриклеточной репликации этой группы ВПБ. При инфекциях моноциты и макрофаги также часто являются первичными клетками-хозяевами вакуолярных ВПБ. Путь PI3K /Akt/mTOR, p53 и HIF-1, которые являются важными регуляторными факторами метаболизма клеток-хозяев, снова являются частыми мишенями в этих клетках-хозяевах при инфицировании данной группой ВПБ.

Salmonella enterica – в отличие от реплицирующейся в цитозоли шигеллы - приводит к активации p53 при инфицировании эпителиальных клеток кишечника. Клетки, в которых отсутствует p53, менее восприимчивы к инфекции сальмонеллами. Вероятнее всего, активированный p53 скорее будет ингибировать метаболизм клетки-хозяина, но следует учитывать, что p53 участвует в ключевых клеточных процессах, таких как апоптоз, аутофагия, пролиферация клеток путем ингибирования Akt и mTOR. Следовательно, ВПБ, активируя p53, влияют на апоптоз, аутофагию и путь Akt и mTOR в инфицированных клетках. Возможно сильное влияние данных изменений на выживаемость и доступность питательных веществ клетки-хозяина, что непосредственно влияет на процесс репликации.

Сальмонелла использует эффекторный белок 3 типа SopV для манипулирования несколькими киназами хозяина (помимо PI3K) для активации Akt, который оптимизирует репликацию сальмонеллы в клетках хозяина. Однако вероятный вклад данной активации Akt в перепрограммирование метаболизма клетки-хозяина еще не определен. *S. enterica* также активирует HIF-1 своим сидерофором сальмохелином независимо от клеточной гипоксии в эпителии и эндотелии

человека путем ингибирования пролилгидроксилазы. Активация HIF-1 может также привести к увеличению поглощения глюкозы и индуцированному аэробному гликолизу в инфицированных клетках.

Legionella pneumophila способна проникать в подходящие клетки-хозяева (особенно в макрофаги), где активирует передачу сигналов PI3K/Akt. Внутри клеток-хозяев *L. pneumophila* образует вакуоль, где она эффективно размножается, прежде чем покинуть клетку-хозяина путем лизиса. Образование вакуоли требует мембранного биогенеза с устойчивым поступлением липидов хозяина во время инфицирования. В макрофагах, инфицированных легионеллой, поступление липидов включает поглощение липидов из сыворотки, а также липогенез de novo. Последний процесс управляется через систему mTOR SREBP-1 и-2.

На протяжении всего цикла внутриклеточной инфекции репликация *L. pneumophila* требует устойчивой передачи сигналов посредством процесса, который включает активацию PI3K на стороне клетки-хозяина и один или несколько эффекторных белков Dot /Icm (пока неизвестных) на бактериальной стороне. Действительно, ингибирование сигналов PI3K/mTOR/SREBP-1/2 блокирует образование вакуолей и приводит к гибели инфицированных макрофагов, указывая на то, что mTOR-зависимый липогенез в клетках-хозяевах необходим для оптимальной внутриклеточной репликации *L. pneumophila*. Кроме того, было продемонстрировано, что *L. pneumophila* транслоцирует эффекторный белок сфингозин-1-фосфат лиазу (LPSPL), который нацелен на биосинтез сфингозина в клетке-хозяине (вызывая нарушение образования сфинголипидов) и ингибирует аутофагию. LpSpr1, по-видимому, также необходим для эффективного заражения мышей A / J, что указывает на то, что этот эффекторный белок представляет собой своего рода метаболический фактор вирулентности.

Как и большинству ВПБ, *L. pneumophila* также требуются аминокислоты из клетки-хозяина для внутриклеточного роста. Было показано, что два семейства эффекторов, Lgt и SIDE, взаимодействуют с mTORC1, тем самым обычно ингибируя активность mTORC1 и, следовательно, синтез белка клетки-хозяина. Это согласованное действие двух эффекторных семейств (и, возможно, еще других эффекторных белков, взаимодействующих с mTORC1) может высвободить аминокислоты хозяина для потребления *L. pneumophila*.

Следует отметить, что приведенные выше данные получены при заражении *L. pneumophila*

клеточных линий (J774, HeLa, HEK293 и других), которые демонстрируют высокоактивированный метаболизм углерода и, следовательно, не позволяют делать выводы (помимо описанного усиленного липогенеза и ингибирования mTORC1) относительно полного метаболического перепрограммирования клеток-хозяев инфекцией *L. pneumophila in vivo* [51]. Совсем недавно сообщалось, что *L. pneumophila* индуцирует метаболическое перепрограммирование в первичных макрофагах человека путем MITF-опосредованной фрагментации митохондрий (MITF является эффекторным белком T4SS *L. pneumophila*). Эта фрагментация, по-видимому, приводит к метаболизму, подобному Варбургу, в инфицированных макрофагах и поддерживает репликацию легионелл. Фрагментация митохондрий (вызывающая ингибирование окислительного фосфорилирования) уже была постулирована Варбургом как причина перехода к аэробному гликолизу в раковых клетках. Однако действительно ли это объясняет метаболическую адаптацию.

Инфекция микобактериями туберкулеза легочной ткани мыши приводит к повышению уровня HIF-1 α в макрофагах и Т-клетках, присутствующих в гранулематозных поражениях. В соответствии с этой активацией HIF-1, транскриптомное профилирование и конфокальная визуализация показывают повышенную регуляцию ключевых гликолитических ферментов, GLUT5 и переносчика MCT4 (необходимых для секреции лактата), а также понижающую регуляцию ЦТК и окислительного фосфорилирования, т.е. типичный «эффект Варбурга». Туберкулезные гранулемы представляют собой скопления инфицированных и неинфицированных иммунных клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки и другие иммунные клетки [52]. Приведенные выше результаты метаболизма представляют собой средние значения, полученные для всей инфицированной и неинфицированной популяции макрофагов (и Т-клеток). Поэтому из этих данных трудно сделать вывод, какая метаболическая программа поддерживает внутриклеточную репликацию микобактерий или персистенцию в потенциальных клетках-хозяевах внутри гранулем. Аналогичное метаболическое перепрограммирование в сторону аэробного гликолиза также наблюдалось в мононуклеарных клетках периферической крови человека.

Еще один подробный метаболический анализ был проведен с инфицированными микобактериями туберкулеза клетками THP-1. THP-1 представляет собой линию клеток моноцитарного лейкопоэза человека, которая, хотя и име-

ет дефект в p53, в большей степени зависит от окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования, чем от глюкозы и гликолиза для производства АТФ [53]. Это исследование, хотя и выполненное с клеточной линией, тем не менее, дает некоторые интересные выводы, касающиеся метаболического перепрограммирования клеток-хозяев в поддержку репликации микобактерии туберкулеза. Исходная метаболическая программа неинфицированных клеток THP-1, по-видимому, обеспечивает подходящие условия для начальной внутриклеточной репликации микобактерий туберкулеза, данная программа явно отличается от метаболической программы, опосредованной TLR-2. Однако в более поздние моменты времени в клетках THP-1, инфицированных микобактериями туберкулеза, происходят дальнейшие метаболические изменения. Они включают усиленное поглощение глюкозы, усиленный синтез ацетил-КоА, экспорт цитрата в цитозоль, что приводит к увеличению биосинтеза жирных кислот и холестерина. Подавление апоптоза, наблюдаемое у клеток-хозяев, инфицированных вирулентными штаммами Микобактерии туберкулеза, увеличивает жизнеспособность инфицированных клеток-хозяев. Вероятно, это связано с повышенным поглощением глюкозы, которое снова наблюдается только у вирулентных штаммов микобактерий.

Поскольку внутриклеточная выживаемость и персистенция микобактерий туберкулеза зависят от жирных кислот и холестерина, полученных от хозяина, в качестве питательных веществ, наблюдаемый индуцированный биосинтез жирных кислот и холестерина, вероятно, является важной предпосылкой для эффективной внутриклеточной репликации микобактерии туберкулеза и установления инфекции. Наконец, подобно сальмонелле, у инфицированных микобактерией туберкулеза макрофагов, по-видимому, происходит повышающая регуляция, а не понижающая регуляция p53, что может быть важно для подавления апоптоза [12].

Также известно о метаболическом сдвиге, подобном Варбургу, в клетках THP-1, инфицированных *B. abortus*, сопровождающемся уменьшением активности цикла трикарбоновых кислот, снижением потребления аминокислот, нарушением функций митохондрий и увеличением выработки лактата. ВПБ, по-видимому, использует это изменение в метаболизме хозяина для поддержки собственного роста и выживания в вакуоли, содержащей бруцеллы [54]. Интересно, что гликолитический фермент альфа-енолаза (ENO-1) взаимодействует с эффекторным белком типа IV бруцеллы BPE123, и это взаимодействие,

по-видимому, является важной предпосылкой для внутриклеточной репликации *B. abortus* в клетках HeLa. Трудно определить, существует ли связь между этим взаимодействием и наблюдаемым переходом к метаболизму, подобному Варбургу, в клетках ТНР-1, инфицированных бруцеллой, поскольку в обоих исследованиях в качестве клеток-хозяев использовались клеточные линии разного происхождения. В то время как клетки HeLa, как и большинство линий раковых клеток, уже осуществляют аэробный гликолиз и снижают уровень окислительного фосфорилирования из-за неактивного p53, ТНР-1 в большей степени зависит от окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования.

Таким образом, наблюдаемый эффект Варбурга в клетках ТНР-1, инфицированных бруцеллой, предполагает индуцированный бруцеллой переход от окислительного фосфорилирования к гликолизу (возможно, по механизму, который наблюдается в инфицированных легионеллой первичных макрофагах, тогда как взаимодействие ENO-1/ВРЕ123 в клетках HeLa может быть необходимо для поддержания индуцированного гликолитического пути в клетках, инфицированных бруцеллой. Таким образом, оба наблюдения свидетельствуют о существенной роли аэробного гликолиза для обеспечения глюкозы в качестве необходимого питательного вещества для внутриклеточной репликации бруцелл. Данное предположение согласуется с отчетом, показывающим, что *B. abortus* выживает и размножается в альтернативно активированных макрофагах. В этих клетках-хозяевах бруцелла активирует PPAR γ , что приводит к увеличению внутриклеточной глюкозы и способствует репликации и выживанию бактерий [54; 24].

Аутофагия также поддерживает выживание *Brucella melitensis* в мышинных макрофагах, аналогично *L. pneumophila*, возможно, за счет предоставления дополнительных питательных веществ. Однако классический Atg5-зависимый макроаутофагический путь не требуется для репликации *B. melitensis* и *B. abortus* в фибробластах. Облигатный внутриклеточный патоген *C. burnetii*, возбудитель Ку-лихорадки человека, поражает *in vivo* преимущественно альвеолярные макрофаги и размножается в этих клетках-хозяевах в лизосомоподобной паразитофорной вакуоли. Мало что известно о метаболическом перепрограммировании этих первичных клеток-хозяев при инфекции *C. burnetii*. Однако с использованием клеток ТНР-1 было показано, что устойчивая активация Akt необходима для внутриклеточной репликации данного ВПБ и поддержания жизнеспособности клеток-хозяев.

Аутофагия также, вероятнее всего, поддерживает внутриклеточную репликацию *C. Burnetii*.

Была проведена значительная работа по анализу реакций клеток-хозяев на заражение *C. trachomatis* и *C. pneumoniae*. Эти исследования демонстрируют активацию пути PI3K/Akt, последующую понижающую регуляцию опухолевого супрессора p53, стабилизацию HIF-1 α и активацию миелоцитоматозного онкогена. *Chlamydia trachomatis* активирует путь PI3K/Akt, который увеличивает фосфорилирование убиквитин-протеиновой лигазы E3, приводящей к протеасомной деградации p53. Понижающая регуляция p53 в клетках HeLa, инфицированных *C. trachomatis*, усиливает пентозофосфатный цикл, который, по-видимому, важен для внутриклеточного роста хламидий. Органоиды клеток фаллопиевой трубы, инфицированные хламидиями, демонстрируют активацию миелоцитоматозного онкогена, которая индуцирует клетку-хозяина НК-2, ее транслокацию в митохондрии и эффект, подобный Варбургу. Недавно скрининг интерференции РНК всего генома в сочетании с метаболическим профилированием выявил многочисленные метаболические мишени. Повышенные уровни пирувата, лактата и Glu снова указывали на сдвиг в сторону метаболизма, подобного Варбургу [16].

Bartonella henselae, этиологический агент бактериального ангиоматоза (БА), активируют HIF-1 в клетках HeLa и в поражениях тканей, вызванных БА, *in vivo*. Активация HIF-1 запускает проангиогенный ответ клетки-хозяина с повышением уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и усилением регуляции генов GLUT-3 и гликолитических ферментов, тем самым ингибируя апоптоз. Эти условия, вероятно, также благоприятствуют внутриклеточной репликации *B. henselae*.

Наконец, следует отметить, что IFN типа I и типа II индуцируются инфекциями всех ВПБ, описанных выше. Однако, в то время как при вирусных инфекциях IFN в целом вызывают противовирусные реакции, их роль в инфекциях ВПБ представляется более сложной и загадочной, т.е. антибактериальной. С другой стороны, также наблюдались вредные для хозяина и про-бактериальные эффекты, особенно IFN-I, в зависимости от ВПБ, хозяина и пути заражения [17].

Таким образом, для нескольких ВПБ была показана активация возможных регуляторов метаболизма, включая несколько онкогенов (например, PI3K, Akt, миелоцитоматозный онкоген, HIF-1), и инактивация супрессоров опухолей (особенно p53) в инфицированных клетках-хозяевах. Связь этих процессов с иммунными

реакциями, аутофагией и гибелью клеток была довольно подробно проанализирована.

Ожидается, что эти события также приведут к метаболическому перепрограммированию инфицированных клеток-хозяев, что может способствовать внутриклеточной репликации ВПБ. Однако до сих пор существует довольно мало информации об этом важном аспекте. IFN (в частности, IFN-I)-индуцированные метаболические процессы могут положительно и отрицательно влиять на внутриклеточную репликацию ВПБ, но опять же, до сих пор мало что известно об этих IFN-опосредованных метаболических процессах и их влиянии на инфекции ВПБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутриклеточные патогены в целом должны перепрограммировать метаболизм своих клеток-хозяев, чтобы размножаться или сохраняться в этих инфекционных нишах. Метаболическое перепрограммирование часто приводит в инфицированных клетках-хозяевах к усиленному поглощению глюкозы, аэробному гликолизу, выработке и секреции лактата вместе со сниженной активностью цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования (т.е. характерный “эффект Варбурга”). В некоторых случаях глутамин может служить дополнительным или преобладающим углеродным субстратом, который восполняет ЦТК посредством глутаминолиза. Усиленное окисление жирных кислот в сочетании с окислительным фосфорилированием представляет собой менее часто используемую катаболическую альтернативу. Индуцированный катаболизм позволяет активировать анаболические пути, необходимые для производства вирусных нуклеиновых кислот, капсидов и, в конечном счете, мембранных оболочек.

По сравнению с полученными знаниями, касающимися метаболического перепрограммирования инфицированных вирусом клеток, соответствующие клеточные процессы, которые запускаются ВПБ для обеспечения их эффективной репликации, все еще плохо изучены. Причины этой проблемы разнообразны: в отличие от вирусов, ВПБ осуществляют собственный метаболизм, специфичный для патогена, адаптированный к метаболизму клетки-хозяина. Два метаболических потока трудно разделить и измерить одновременно. Только недавно были разработаны методы параллельного мониторинга ВПБ и метаболизма хозяина. Наиболее чувствительным методом является двойное секвенирование РНК, которое позволяет точно одновременно определять транскрипты всех метаболических генов у обоих партнеров с использованием относительно небольшого количества

инфицированных клеток. Однако метаболические потоки определяются соответствующими активностями ферментов, которые контролируются, в частности, посттранскрипционными и посттрансляционными процессами. Это означает, что даже точные данные расшифровки имеют ограниченную ценность для определения фактического метаболизма двух партнеров.

Вторая проблема касается используемых клеток-хозяев. Часто даже неясно, какова первичная клетка-хозяин и ее метаболическое состояние. Установленные клеточные линии, часто используемые в качестве моделей клеток-хозяев для ВПБ, имеют существенные недостатки при исследовании метаболических проблем, связанных с инфекциями, в частности при анализе метаболического перепрограммирования, вызванного патогеном.

Третьей и, вероятно, самой большой проблемой является изучение метаболизма инфицированных клеток-хозяев в изменяющихся условиях окружающей среды *in vivo*, безусловно, отличающихся от условий богатой среды, которые обычно применяются в исследованиях *in vitro*. Лишь немногие из исследований, рассмотренных в тексте выше, касались этой проблемы.

Данные недостатки указывают на необходимые будущие разработки: очевидно, что большое значение имеет дальнейшее развитие вышеупомянутых методов, а также поиск новых методов, которые позволят анализировать фактический клеточный метаболизм клетки-хозяина и инфекционного агента в условиях инфекции *in vivo*. Для достижения этой цели не менее важно внедрить подлинные первичные клетки-хозяева, ткани и органоидные системы, а также подходящие модели на животных для анализа важнейших метаболических процессов, происходящих в клетке-хозяине и патогене во время инфекций. Только вооружившись данными знаниями, можно определить метаболические мишени для новых антибиотиков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ribet D., Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes Infect.* 2015;17:173–183. doi: 10.1016/j.micinf.2015.01.004
2. Munoz-Elias E. J., McKinney J. D. Carbon metabolism of intracellular bacteria. *Cell. Microbiol.* 2006;8:10–22. doi:10.1111/j.1462-5822.2005.00648.x
3. Eisenreich W., Dandekar T., Heesemann J., Goebel W. Carbon metabolism of intracellular bacterial

- pathogens and possible links to virulence. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010;8:401-412. doi:10.1038/nrmicro2351
4. Fuchs T. M., Eisenreich W., Heesemann J., Goebel W. Metabolic adaptation of human pathogenic and related nonpathogenic bacteria to extra- and intracellular habitats. *FEMS Microbiol. Rev.* 2012;36:435-462. doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00301.x
 5. Steeb B., Claudi B., Burton N. A., Tienz P., Schmidt, A., Farhan, H., et al. Parallel exploitation of diverse host nutrients enhances *Salmonella* virulence. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003301. doi: 10.1371/journal.ppat.1003301
 6. Abu Kwaik Y., Bumann D. Host delivery of favorite meals for intracellular pathogens. *PLoS Pathog.* 2015;11:e1004866. doi:10.1371/journal.ppat.1004866
 7. Bumann D., Schothorst J. Intracellular *Salmonella* metabolism. *Cell. Microbiol.* 2017;19:e12766. doi:10.1111/cmi.12766
 8. Grubmüller S., Schauer K., Goebel W., Fuchs T. M., Eisenreich W. Analysis of carbon substrates used by *Listeria monocytogenes* during growth in J774A.1 macrophages suggests a bipartite intracellular metabolism. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014;4:156. doi:10.3389/fcimb.2014.00156
 9. Eisenreich W., Heesemann J., Rudel T., Goebel W. Metabolic adaptations of intracellular bacterial pathogens and their mammalian host cells during infection ("pathometabolism"). *Microbiol. Spectr.* 2015;3:1-24. doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0002-2014
 10. Eylert E., Schär J., Mertins S., Stoll R., Bacher A., Goebel W., et al. Carbon metabolism of *Listeria monocytogenes* growing inside macrophages. *Mol. Microbiol.* 2008;69:1008-1017. doi:10.1111/j.1365-2958.2008.06337.x
 11. Alkhuder K., Meibom K. L., Dubail I., Dupuis M., Charbit A. Glutathione provides a source of cysteine essential for intracellular multiplication of *Francisella tularensis*. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000284. doi:10.1371/journal.ppat.1000284
 12. VanderVen B. C., Fahey R. J., Lee W., Liu Y., Abramovitch R. B., Memmott C., et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium's metabolism is constrained by the intracellular environment. *PLoS Pathog.* 2015;11:e1004679. doi:10.1371/journal.ppat.1004679
 13. Häuslein I., Manske C., Goebel W., Eisenreich W., and Hilbi, H. Pathway analysis using ¹³C-glycerol and other carbon tracers reveals a bipartite metabolism of *Legionella pneumophila*. *Mol. Microbiol.* 2016;100:229-246. doi: 10.1111/mmi.13313
 14. Häuslein I., Cantet F., Reschke S., Chen F., Bonazzi M., Eisenreich W. Multiple substrate usage of *Coxiella burnetii* to feed a bipartite metabolic network. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:285. doi: 10.3389/fcimb.2017.00285
 15. Chen F., Rydzewski K., Kutzner E., Häuslein I., Schunder E., Wang X., et al. Differential substrate usage and metabolic fluxes in *Francisella tularensis* subspecies holarctica and *Francisella novicida*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:275. doi: 10.3389/fcimb.2017.00275
 16. Mehlitz A., Eylert E., Huber C., Lindner B., Vollmuth N., Karunakaran K., et al. (2017). Metabolic adaptation of *Chlamydia trachomatis* to mammalian host cells. *Mol. Microbiol.* 2017;103:1004-1019. doi:10.1111/mmi.13603
 17. Eisenreich W., Rudel T., Heesemann J., Goebel W. To eat and to be eaten: mutual metabolic adaptations of immune cells and intracellular bacterial pathogens upon infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:316. doi: 10.3389/fcimb.2017.00316
 18. Boroughs L. K., and DeBerardinis R. J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat. Cell Biol.* 2015;17:351-359. doi:10.1038/ncb3124
 19. Eisele N. A., Ruby T., Jacobson A., Manzanillo P. S., Cox J. S., Lam L., et al. *Salmonella* require the fatty acid regulator PPAR δ for the establishment of a metabolic environment essential for long-term persistence. *Cell Host Microbe.* 2013; 14:171-182. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.010
 20. Xavier M. N., Winter M. G., Spees A. M., Den Hartigh A. B., Nguyen K., Roux C. M., et al. PPAR γ -mediated increase in glucose availability sustains chronic *Brucella abortus* infection in alternatively activated macrophages. *Cell Host Microbe.* 2013;14:159-170. doi:10.1016/j.chom.2013.07.009
 21. Eisenreich W., Heesemann J., Rudel T., Goebel W. Metabolic adaptations of intracellular bacterial pathogens and their mammalian host cells during infection ("pathometabolism"). *Microbiol. Spectr.* 2015;3:1-24. doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0002-2014
 22. Knodler L. A. *Salmonella enterica*: living a double life in epithelial cells. *Curr. Opin. Microbiol.* 2015;23:23-31. doi: 10.1016/j.mib.2014.10.010
 23. Gillmaier N., Götz A., Schulz A., Eisenreich W., Goebel W. Metabolic responses of primary and transformed cells to intracellular *Listeria monocytogenes*. *PLoS ONE.* 2012;7:e52378. doi:10.1371/journal.pone.0052378
 24. Wang S., Liu P., Wei J., Zhu Z., Shi Z., Shao D., et al. Tumor suppressor p53 protects mice against *Listeria monocytogenes* infection. *Sci. Rep.* 2016;6:33815. doi: 10.1038/srep33815
 25. Killackey S. A., Sorbara M. T., Girardin S. E. Cellular aspects of *Shigella* pathogenesis: focus on the manipulation of host cell processes. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016;6:38. doi:10.3389/fcimb.2016.00038
 26. Tattoli I., Sorbara M. T., Vuckovic D., Ling A., Soares F., Carneiro L. A., et al. Amino acid starvation induced by invasive bacterial pathogens triggers an innate host defense program. *Cell Host Microbe.* 2012;11:563-575. doi: 10.1016/j.chom.2012.04.012
 27. Pieper R., Fisher C. R., Suh M. J., Huang S. T., Parma P., Payne S. M. Analysis of the proteome of intracellular *Shigella flexneri* reveals pathways important

for intracellular growth. *Infect. Immun.* 2013;81:4635–4648. doi: 10.1128/IAI.00975-13

28. Kentner D., Martano G., Callon M., Chiquet P., Brodmann M., Burton O., et al. Shigella reroutes host cell central metabolism to obtain high-flux nutrient supply for vigorous intracellular growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014;111:9929–9934. doi: 10.1073/pnas.1406694111

29. Götz A., Goebel W. Glucose and glucose 6-phosphate as carbon sources in extra- and intracellular growth of enteroinvasive *Escherichia coli* and *Salmonella enterica*. *Microbiology.* 2010;156:1176–1187. doi: 10.1099/mic.0.034744-0

30. Arena E. T., Campbell-Valois F. X., Tinevez J. Y., Nigro G., Sachse M., Moya-Nilges M., et al. Bioimage analysis of Shigella infection reveals targeting of colonic crypts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015;112:E3282–E3290. doi: 10.1073/pnas.1509091112

31. Shim D. H., Suzuki T., Chang S. Y., Park S. M., Sansonetti P. J., Sasakawa C., et al. New animal model of shigellosis in the Guinea pig: its usefulness for protective efficacy studies. *J. Immunol.* 2007;178:2476–2482. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2476

32. Stringari C., Edwards R. A., Pate K. T., Waterman M. L., Donovan P. J., Gratton, E. Metabolic trajectory of cellular differentiation in small intestine by Phasor Fluorescence Lifetime Microscopy of NADH. *Sci. Rep.* 2012;2:568. doi: 10.1038/srep00568

33. Rodriguez-Colman M. J., Schewe M., Meerlo M., Stigter E., Gerrits J., Pras-Raves M., et al. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function. *Nature.* 2017; 543:424–427. doi: 10.1038/nature21673

34. Brissac T., Ziveri J., Ramond E., Tros F., Kock S., Dupuis M., et al. Gluconeogenesis, an essential metabolic pathway for pathogenic *Francisella*. *Mol. Microbiol.* 2015;98:518–534. doi: 10.1111/mmi.13139

35. Barel M., Ramond E., Gesbert G., Charbit A. The complex amino acid diet of *Francisella* in infected macrophages. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015;5:9. doi: 10.3389/fcimb.2015.00009

36. Ziveri J., Tros F., Guerrero I. C., Chhuon C., Audry M., Dupuis M., et al. The metabolic enzyme fructose-1,6-bisphosphate aldolase acts as a transcriptional regulator in pathogenic *Francisella*. *Nat. Commun.* 2017;8:853. doi: 10.1038/s41467-017-00889-7

37. Wyatt E. V., Diaz K., Griffin A. J., Rasmussen J. A., Crane D. D., Jones B. D., et al. Metabolic reprogramming of host cells by virulent *Francisella tularensis* for optimal replication and modulation of inflammation. *J. Immunol.* 2016;196:4227–4236. doi: 10.4049/jimmunol.1502456

38. Steele S., Brunton J., Ziehr B., Taft-Benz S., Moorman N., Kawula T. *Francisella tularensis* harvests nutrients derived via ATG5-independent autophagy to support intracellular growth. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003562. doi: 10.1371/journal.ppat.1003562

39. Walker D. H., Yu X. J. Progress in rickettsial genome analysis from pioneering of *Rickettsia prowazekii*

to the recent *Rickettsia typhi*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005;1063:13–25. doi: 10.1196/annals.1355.003

40. Weiss E., Williams J. C., Dasch G. A., Kang Y. H. Energy metabolism of monocytic *Ehrlichia*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989;86:1674–1678. doi: 10.1073/pnas.86.5.1674

41. Austin, F. E., Turco, J., Winkler, H. H. *Rickettsia prowazekii* requires host cell serine and glycine for growth. *Infect. Immun.* 1987;55, 240–244.

42. Frohlich K. M., Roberts R. A., Housley N. A., Audia J. P. *Rickettsia prowazekii* uses an sn-glycerol-3-phosphate dehydrogenase and a novel dihydroxyacetone phosphate transport system to supply triose phosphate for phospholipid biosynthesis. *J. Bacteriol.* 2010;192:4281–4288. doi:10.1128/JB.00443-10

43. Frohlich K. M., Audia, J. P. Dual mechanisms of metabolite acquisition by the obligate intracytosolic pathogen *Rickettsia prowazekii* reveal novel aspects of triose phosphate transport. *J. Bacteriol.* 2013;195:3752–3760. doi: 10.1128/JB.00404-13

44. Stritzker J., Janda J., Schoen C., Taupp M., Pilgrim S., Gentschev I., et al. Growth, virulence, and immunogenicity of *Listeria monocytogenes* aro mutants. *Infect. Immun.* 2004;72:5622–5629. doi: 10.1128/IAI.72.10.5622-5629.2004

45. Steele S., Brunton J., Kawula T. The role of autophagy in intracellular pathogen nutrient acquisition. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015;5:51. doi: 10.3389/fcimb.2015.00051

46. Kumar Y., Valdivia R. H. Leading a sheltered life: intracellular pathogens and maintenance of vacuolar compartments. *Cell Host Microbe.* 2009;5:593–601. doi: 10.1016/j.chom.2009.05.014

47. Liss V., Hensel M. Take the tube: remodelling of the endosomal system by intracellular *Salmonella enterica*. *Cell. Microbiol.* 2015;17:639–647. doi: 10.1111/cmi.12441

48. Eisenreich W., Heuner K. The life stage-specific pathometabolism of *Legionella pneumophila*. *FEBS Lett.* 2016;590:3868–3886. doi: 10.1002/1873-3468.12326

49. Gehre L., Gorgette O., Perrinet S., Prevost M. C., Ducatez M., Giebel A. M., et al. Sequestration of host metabolism by an intracellular pathogen. *Elife.* 2016; 5:e12552. doi: 10.7554/eLife.12552

50. Fisher D. J., Fernandez R. E., Maurelli A. T. *Chlamydia trachomatis* transports NAD via the Npt1 ATP/ADP translocase. *J. Bacteriol.* 2013;195:3381–3386. doi: 10.1128/JB.00433-13

51. Escoll P., Song O. R., Viana F., Steiner B., Lagache T., Olivo-Marin J. C., et al. (2017). *Legionella pneumophila* modulates mitochondrial dynamics to trigger metabolic repurposing of infected macrophages. *Cell Host Microbe*, 2017; 22: 302–316.e307. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.020

52. Lachmandas E., Beigier-Bompadre M., Cheng S. C., Kumar V., Van Laarhoven A., Wang X., et al. Rewiring cellular metabolism via the AKT/mTOR pathway contributes to host defence against *Mycobacterium*

tuberculosis in human and murine cells. *Eur. J. Immunol.* 2016;46:2574-2586. doi: 10.1002/eji.201546259

53. Suganuma K., Miwa H., Imai N., Shikami M., Gotou M., Goto M., et al. (2010). Energy metabolism of leukemia cells: glycolysis versus oxidative phosphorylation. *Leuk. Lymphoma.* 2010;51: 2112–2119. doi: 10.3109/10428194.2010.51296

54. Marchesini M. I., Morrone Seijo S. M., Guaimas F. F., Comerci D. J. (2016). A T4SS effector targets host cell alpha-enolase contributing to *Brucella abortus* intracellular lifestyle. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016;6:153. doi: 10.3389/fcimb.2016.00153

REFERENCES

1. Ribet D., Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes Infect.* 2015;17:173–183. doi: 10.1016/j.micinf.2015.01.004

2. Munoz-Elias E. J., McKinney J. D. Carbon metabolism of intracellular bacteria. *Cell. Microbiol.* 2006;8:10-22. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00648.x

3. Eisenreich W., Dandekar T., Heesemann J., Goebel W. Carbon metabolism of intracellular bacterial pathogens and possible links to virulence. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010;8:401-412. doi: 10.1038/nrmicro2351

4. Fuchs T. M., Eisenreich W., Heesemann J., Goebel W. Metabolic adaptation of human pathogenic and related nonpathogenic bacteria to extra- and intracellular habitats. *FEMS Microbiol. Rev.* 2012;36:435-462. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00301.x

5. Steeb B., Claudi B., Burton N. A., Tienz P., Schmidt, A., Farhan, H., et al. Parallel exploitation of diverse host nutrients enhances *Salmonella* virulence. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003301. doi: 10.1371/journal.ppat.1003301

6. Abu Kwaik Y., Bumann D. Host delivery of favorite meals for intracellular pathogens. *PLoS Pathog.* 2015;11:e1004866. doi: 10.1371/journal.ppat.1004866

7. Bumann D., Schothorst J. Intracellular *Salmonella* metabolism. *Cell. Microbiol.* 2017;19:e12766. doi: 10.1111/cmi.12766

8. Grubmüller S., Schauer K., Goebel W., Fuchs T. M., Eisenreich W. Analysis of carbon substrates used by *Listeria monocytogenes* during growth in J774A.1 macrophages suggests a bipartite intracellular metabolism. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014;4:156. doi: 10.3389/fcimb.2014.00156

9. Eisenreich W., Heesemann J., Rudel T., Goebel W. Metabolic adaptations of intracellular bacterial pathogens and their mammalian host cells during infection (“pathometabolism”). *Microbiol. Spectr.* 2015;3:1-24. doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0002-2014

10. Eylert E., Schär J., Mertins S., Stoll R., Bacher A., Goebel W., et al. Carbon metabolism of *Listeria monocytogenes* growing inside macrophages. *Mol. Microbiol.* 2008;69:1008–1017. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06337.x

11. Alkhuder K., Meibom K. L., Dubail I., Dupuis M., Charbit A. Glutathione provides a source of cysteine essential for intracellular multiplication of *Francisella tularensis*. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000284. doi: 10.1371/journal.ppat.1000284

12. VanderVen B. C., Fahey R. J., Lee W., Liu Y., Abramovitch R. B., Memmott C., et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium’s metabolism is constrained by the intracellular environment. *PLoS Pathog.* 2015;11:e1004679. doi: 10.1371/journal.ppat.1004679

13. Häuslein I., Manske, C., Goebel, W., Eisenreich, W., and Hilbi, H. Pathway analysis using 13C-glycerol and other carbon tracers reveals a bipartite metabolism of *Legionella pneumophila*. *Mol. Microbiol.* 2016;100:229-246. doi: 10.1111/mmi.13313

14. Häuslein I., Cantet F., Reschke S., Chen F., Bonazzi M., Eisenreich W. Multiple substrate usage of *Coxiella burnetii* to feed a bipartite metabolic network. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:285. doi: 10.3389/fcimb.2017.00285

15. Chen F., Rydzewski K., Kutzner E., Häuslein I., Schunder E., Wang X., et al. Differential substrate usage and metabolic fluxes in *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* and *Francisella novicida*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:275. doi: 10.3389/fcimb.2017.00275

16. Mehlitz A., Eylert E., Huber C., Lindner B., Vollmuth N., Karunakaran K., et al. (2017). Metabolic adaptation of *Chlamydia trachomatis* to mammalian host cells. *Mol. Microbiol.* 2017;103:1004-1019. doi: 10.1111/mmi.13603

17. Eisenreich W., Rudel T., Heesemann J., Goebel W. To eat and to be eaten: mutual metabolic adaptations of immune cells and intracellular bacterial pathogens upon infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:316. doi: 10.3389/fcimb.2017.00316

18. Boroughs L. K., and DeBerardinis R. J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat. Cell Biol.* 2015;17:351-359. doi: 10.1038/ncb3124

19. Eisele N. A., Ruby T., Jacobson A., Manzanillo P. S., Cox J. S., Lam L., et al. *Salmonella* require the fatty acid regulator PPARdelta for the establishment of a metabolic environment essential for long-term persistence. *Cell Host Microbe.* 2013; 14:171-182. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.010

20. Xavier M. N., Winter M. G., Spees A. M., Den Hartigh A. B., Nguyen K., Roux C. M., et al. PPARgamma-mediated increase in glucose availability sustains chronic *Brucella abortus* infection in alternatively activated macrophages. *Cell Host Microbe.* 2013;14:159-170. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.009

21. Eisenreich W., Heesemann J., Rudel T., Goebel W. Metabolic adaptations of intracellular bacterial pathogens and their mammalian host cells during infection (“pathometabolism”). *Microbiol. Spectr.* 2015;3:1-24. doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0002-2014

22. Knodler L. A. *Salmonella enterica*: living a double life in epithelial cells. *Curr. Opin. Microbiol.* 2015;23:23-31. doi: 10.1016/j.mib.2014.10.010
23. Gillmaier N., Götz A., Schulz A., Eisenreich W., Goebel W. Metabolic responses of primary and transformed cells to intracellular *Listeria monocytogenes*. *PLoS ONE*. 2012;7:e52378. doi: 10.1371/journal.pone.0052378
24. Wang S., Liu P., Wei J., Zhu Z., Shi Z., Shao D., et al. Tumor suppressor p53 protects mice against *Listeria monocytogenes* infection. *Sci. Rep.* 2016;6:33815. doi: 10.1038/srep33815
25. Killackey S. A., Sorbara M. T., Girardin S. E. Cellular aspects of *Shigella* pathogenesis: focus on the manipulation of host cell processes. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016;6:38. doi: 10.3389/fcimb.2016.00038
26. Tattoli I., Sorbara M. T., Vuckovic D., Ling A., Soares F., Carneiro L. A., et al. Amino acid starvation induced by invasive bacterial pathogens triggers an innate host defense program. *Cell Host Microbe.* 2012;11:563-575. doi: 10.1016/j.chom.2012.04.012
27. Pieper R., Fisher C. R., Suh M. J., Huang S. T., Parma P., Payne S. M. Analysis of the proteome of intracellular *Shigella flexneri* reveals pathways important for intracellular growth. *Infect. Immun.* 2013;81:4635-4648. doi: 10.1128/IAI.00975-13
28. Kentner D., Martano G., Callon M., Chiquet P., Brodmann M., Burton O., et al. *Shigella* reroutes host cell central metabolism to obtain high-flux nutrient supply for vigorous intracellular growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014;111:9929-9934. doi: 10.1073/pnas.1406694111
29. Götz A., Goebel W. Glucose and glucose 6-phosphate as carbon sources in extra- and intracellular growth of enteroinvasive *Escherichia coli* and *Salmonella enterica*. *Microbiology.* 2010;156:1176-1187. doi: 10.1099/mic.0.034744-0
30. Arena E. T., Campbell-Valois F. X., Tinevez J. Y., Nigro G., Sachse M., Moya-Nilges M., et al. Bioimage analysis of *Shigella* infection reveals targeting of colonic crypts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015;112:E3282-E3290. doi: 10.1073/pnas.1509091112
31. Shim D. H., Suzuki T., Chang S. Y., Park S. M., Sansonetti P. J., Sasakawa C., et al. New animal model of shigellosis in the Guinea pig: its usefulness for protective efficacy studies. *J. Immunol.* 2007;178:2476-2482. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2476
32. Stringari C., Edwards R. A., Pate K. T., Waterman M. L., Donovan P. J., Gratton, E. Metabolic trajectory of cellular differentiation in small intestine by Phasor Fluorescence Lifetime Microscopy of NADH. *Sci. Rep.* 2012;2:568. doi: 10.1038/srep00568
33. Rodriguez-Colman M. J., Schewe M., Meerlo M., Stigter E., Gerrits J., Pras-Raves M., et al. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function. *Nature.* 2017; 543:424-427. doi: 10.1038/nature21673
34. Brissac T., Ziveri J., Ramond E., Tros F., Kock S., Dupuis M., et al. Gluconeogenesis, an essential metabolic pathway for pathogenic *Francisella*. *Mol. Microbiol.* 2015;98:518-534. doi: 10.1111/mmi.13139
35. Barel M., Ramond E., Gesbert G., Charbit A. The complex amino acid diet of *Francisella* in infected macrophages. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015;5:9. doi: 10.3389/fcimb.2015.00009
36. Ziveri J., Tros F., Guerrero I. C., Chhuon C., Audry M., Dupuis M., et al. The metabolic enzyme fructose-1,6-bisphosphate aldolase acts as a transcriptional regulator in pathogenic *Francisella*. *Nat. Commun.* 2017;8:853. doi: 10.1038/s41467-017-00889-7
37. Wyatt E. V., Diaz K., Griffin A. J., Rasmussen J. A., Crane D. D., Jones B. D., et al. Metabolic reprogramming of host cells by virulent *Francisella tularensis* for optimal replication and modulation of inflammation. *J. Immunol.* 2016;196:4227-4236. doi: 10.4049/jimmunol.1502456
38. Steele S., Brunton J., Ziehr B., Taft-Benz S., Moorman N., Kawula T. *Francisella tularensis* harvests nutrients derived via ATG5-independent autophagy to support intracellular growth. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003562. doi: 10.1371/journal.ppat.1003562
39. Walker D. H., Yu X. J. Progress in rickettsial genome analysis from pioneering of *Rickettsia prowazekii* to the recent *Rickettsia typhi*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005;1063:13-25. doi: 10.1196/annals.1355.003
40. Weiss E., Williams J. C., Dasch G. A., Kang Y. H. Energy metabolism of monocytic *Ehrlichia*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989;86:1674-1678. doi: 10.1073/pnas.86.5.1674
41. Austin, F. E., Turco, J., Winkler, H. H. *Rickettsia prowazekii* requires host cell serine and glycine for growth. *Infect. Immun.* 1987;55, 240-244.
42. Frohlich K. M., Roberts R. A., Housley N. A., Audia J. P. *Rickettsia prowazekii* uses an sn-glycerol-3-phosphate dehydrogenase and a novel dihydroxyacetone phosphate transport system to supply triose phosphate for phospholipid biosynthesis. *J. Bacteriol.* 2010;192:4281-4288. doi: 10.1128/JB.00443-10
43. Frohlich K. M., Audia, J. P. Dual mechanisms of metabolite acquisition by the obligate intracytosolic pathogen *Rickettsia prowazekii* reveal novel aspects of triose phosphate transport. *J. Bacteriol.* 2013;195:3752-3760. doi: 10.1128/JB.00404-13
44. Stritzker J., Janda J., Schoen C., Taupp M., Pilgrim S., Gentschev I., et al. Growth, virulence, and immunogenicity of *Listeria monocytogenes* aro mutants. *Infect. Immun.* 2004;72:5622-5629. doi: 10.1128/IAI.72.10.5622-5629.2004
45. Steele S., Brunton J., Kawula T. The role of autophagy in intracellular pathogen nutrient acquisition. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015;5:51. doi: 10.3389/fcimb.2015.00051
46. Kumar Y., Valdivia R. H. Leading a sheltered life: intracellular pathogens and maintenance of vacuolar

- compartments. *Cell Host Microbe*. 2009;5:593-601. doi: 10.1016/j.chom.2009.05.014
47. Liss V., Hensel M. Take the tube: remodelling of the endosomal system by intracellular *Salmonella enterica*. *Cell. Microbiol.* 2015;17:639-647. doi: 10.1111/cmi.12441
48. Eisenreich W., Heuner K. The life stage-specific pathometabolism of *Legionella pneumophila*. *FEBS Lett.* 2016;590:3868-3886. doi: 10.1002/1873-3468.12326
49. Gehre L., Gorgette O., Perrinet S., Prevost M. C., Ducatez M., Giebel A. M., et al. Sequestration of host metabolism by an intracellular pathogen. *Elife*. 2016; 5:e12552. doi: 10.7554/eLife.12552
50. Fisher D. J., Fernandez R. E., Maurelli A. T. *Chlamydia trachomatis* transports NAD via the Npt1 ATP/ADP translocase. *J. Bacteriol.* 2013;195:3381–3386. doi: 10.1128/JB.00433-13
51. Escoll P., Song O. R., Viana F., Steiner B., Lagache T., Olivo-Marin J. C., et al. (2017). *Legionella pneumophila* modulates mitochondrial dynamics to trigger metabolic repurposing of infected macrophages. *Cell Host Microbe*, 2017; 22: 302–316.e307. doi: 10.1016/j.chom.2017.07.020
52. Lachmandas E., Beigier-Bompadre M., Cheng S. C., Kumar V., Van Laarhoven A., Wang X., et al. Rewiring cellular metabolism via the AKT/mTOR pathway contributes to host defence against *Mycobacterium tuberculosis* in human and murine cells. *Eur. J. Immunol.* 2016;46:2574-2586. doi: 10.1002/eji.201546259
53. Suganuma K., Miwa H., Imai N., Shikami M., Gotou M., Goto M., et al. (2010). Energy metabolism of leukemia cells: glycolysis versus oxidative phosphorylation. *Leuk. Lymphoma*. 2010;51: 2112–2119. doi: 10.3109/10428194.2010.51296
54. Marchesini M. I., Morrone Seijo S. M., Guaimas F. F., Comerci D. J. (2016). A T4SS effector targets host cell alpha-enolase contributing to *Brucella abortus* intracellular lifestyle. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016;6:153. doi: 10.3389/fcimb.2016.00153

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Майлян Э. А.¹, Эседова А. Э.², Резниченко Н. А.³, Румянцева З. С.³, Идрисова М. А.²,

Зяблицев Д. В.¹, Костецкая Н. И.¹, Ворожко А. А.¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», 367000, пл. Ленина, 1, Республика Дагестан, Махачкала, Россия

³Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Майлян Эдуард Апетнакович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, e-mail: mea095@yandex.ru

For correspondence: Maylyan Edward Apetnakovich, MD, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, e-mail: mea095@yandex.ru

Information about authors:

Maylyan E. A., <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Esedova A. E., <http://orcid.org/0000-0002-9311-1791>

Reznichenko N. A., <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

Rumyantseva Z. S., <http://orcid.org/0000-0002-1711-021X>

Idrisova M. A., <http://orcid.org/0000-0002-3251-5418>

Zyablitsev D. V., <https://orcid.org/0000-0003-0842-7079>

Kostetskaya N. I., <http://orcid.org/0000-0003-2757-3063>

Vorozhko A. A., <http://orcid.org/0000-0003-2203-2890>

РЕЗЮМЕ

Постменопаузальный остеопороз – широко распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани. В последние 10-15 лет произошли значительные перемены к лучшему в лечении заболевания. Фармацевтический рынок в настоящее время представлен достаточно большим спектром препаратов, предназначенных для лечения и профилактики остеопороза. При этом появились новые направления в фармакотерапии заболевания, значительно улучшились переносимость лечения и приверженность больных терапии. Наряду с уже имеющимися и одобренными для лечения постменопаузального остеопороза препаратами в настоящее время ведутся поиски новых лекарственных средств воздействия на процессы ремоделирования костной ткани с целью повышения эффективности профилактики и лечения остеопоротических нарушений. Учитывая важную роль в этиопатогенезе остеопороза генетических факторов, несомненно, есть основа и для развития персонализированного подхода в лечении заболевания. Фармакогенетика может помочь клиницистам выбирать наиболее эффективный из доступных антиостеопоротический препарат и разрабатывать индивидуальный терапевтический план для каждого пациента на основе их генетического профиля. Использование конкретных алгоритмов введения больных, разработанных с учетом фармакогенетических тестов, является важнейшим инструментом принятия клинических решений в медицине будущего.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, профилактика, лечение, фармакогенетика.

PRINCIPLES OF PREVENTION AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Maylyan E. A.¹, Esedova A. E.², Reznichenko N. A.³, Rumyantseva Z. S.³, Idrisova M. A.², Zyablitsev D. V.¹, Kostetskaya N. I.¹, Vorozhko A. A.¹

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

²Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

³Institution «Medical Academy named after S. I. Georgievsky» of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Postmenopausal osteoporosis is a widespread chronic progressive metabolic systemic skeletal disease characterized by a decrease in mineral density and a violation of the microarchitectonics of bone tissue. In the last 10-15

years, there have been significant changes for the better in the treatment of the disease. The pharmaceutical market is currently represented by a fairly large range of drugs intended for the treatment and prevention of osteoporosis. At the same time, new directions in the pharmacotherapy of the disease have appeared, the tolerability of treatment and the adherence of patients to therapy have significantly improved. Along with the drugs already available and approved for the treatment of postmenopausal osteoporosis, new drugs are currently being sought to influence the processes of bone remodeling in order to increase the effectiveness of prevention and treatment of osteoporotic disorders. Given the important role of genetic factors in the etiopathogenesis of osteoporosis, there is undoubtedly a basis for the development of a personalized approach to the treatment of the disease. Pharmacogenetics can help clinicians choose the most effective anti-osteoporotic drug available and develop an individual therapeutic plan for each patient based on their genetic profile. The use of specific algorithms for the introduction of patients, developed taking into account pharmacogenetic tests, is the most important tool for making clinical decisions in the medicine of the future.

Key words: postmenopausal osteoporosis, prevention, treatment, pharmacogenetics.

Постменопаузальный остеопороз – широко распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани [9, 10]. Благодаря достижениям в изучении клеточных и молекулярных основ патогенеза постменопаузального остеопороза (ОП), успехам в поиске новых точек для фармакологического воздействия на метаболизм костных клеток в последние 10-15 лет произошли значительные перемены к лучшему в лечении заболевания. Фармацевтический рынок в настоящее время представлен достаточно большим спектром препаратов, предназначенных для лечения и профилактики ОП. При этом появились новые направления в фармакотерапии заболевания, значительно улучшились переносимость лечения и приверженность больных терапии. Все это позволило существенно увеличить эффективность предупреждения остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе. Ведь основной целью лечения ОП является снижение риска переломов, особенно позвонков и проксимальных отделов бедра, которые сопряжены с наибольшей инвалидизацией и летальностью. В первую очередь, данная цель достигается путем увеличения прочности кости за счет улучшения степени ее минерализации и повышения качества микроархитектоники. Кроме того, немаловажное значение имеют и лечебно-профилактические мероприятия, направленные на снижение склонности пациента к падениям.

Согласно рекомендациям ВОЗ глобальная стратегия по профилактике ОП и остеопоротических переломов должна концентрироваться по трем основным направлениям [20]:

1. Первичная и вторичная профилактика ОП.
2. Лечение ОП (этиологическое, патогенетическое, симптоматическое).
3. Повышение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

Первичная и вторичная профилактика постменопаузального остеопороза

Первичная профилактика постменопаузального ОП предполагает мероприятия, направленные на создание и поддержание прочности скелета на протяжении всей жизни человека [20]. Особенно актуальны данные подходы для женщин в детском, юношеском и молодом возрасте в период интенсивного роста и при формировании пика костной массы. Не менее важна первичная профилактика во время беременности и лактации, в периоды пременопаузы, менопаузы и постменопаузы, а также при вынужденной длительной иммобилизации. Вторичная профилактика рекомендуется всем женщинам уже при наличии ОП и/или возникновении низкоэнергетических переломов.

Профилактические мероприятия предполагают коррекцию образа жизни, питания, устранение причин, вызывающих ОП [7; 28; 36; 37]. Выполняется комплексное обследование пациентов с целью выявления и последующего лечения заболеваний, приводящих к развитию ОП и переломов (патология почек, печени, тиреотоксикоз, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, воспалительные заболевания кишечника, психические и ревматологические заболевания и др.)

Женщинам рекомендуются регулярные дозированные физические нагрузки. Физические упражнения подбираются индивидуально в зависимости от возраста, состояния здоровья и функциональной подготовленности. Они направлены на увеличение нагрузки (плавание, занятия на тренажерах, езда на велосипеде, бег трусцой, подъем по лестнице, занятия с эластичными лентами и т.д.) и тренировку вестибулярного аппарата для снижения риска падений (танцы, игровые виды спорта, ходьба боком, ходьба по одной линии и т.д.).

Женщинам предлагается отказ от курения, уменьшение потребления алкоголя, исключение кофе, сбалансированное питание (ежедневное употребление продуктов с достаточным коли-

чеством белка из расчета 1 г/кг веса, кальция, витаминов и т.д.), дозированное пребывание на солнце. Для профилактики развития ОП необходимо контролировать массу тела и стремиться к оптимальным ее показателям, причем корректироваться должна не только низкая масса тела, но и избыточная. Важное значение в профилактике ОП имеет обучение женщин и их психо-эмоциональная поддержка со стороны медицинского работника, членов семьи и друзей.

Для большинства женщин в постменопаузе отмечается недостаточное поступление в организм кальция (Са). Это связано как с низким его потреблением с продуктами питания, так и снижением его абсорбции в кишечнике. Основными причинами нарушения абсорбции Са у женщин являются снижение с возрастом функции почек и кишечника, сокращение времени пребывания на солнце и уменьшение способности кожи к выработке витамина D (VD). Гиповитаминоз D широко распространен в различных регионах земного шара, в том числе и в Российской Федерации [8]. Согласно расчётам, в мире около 1 млрд людей имеют или дефицит или недостаточность VD. Среди московских женщин в постменопаузе только у 3,2% отмечаются нормальные показатели VD в крови, а у 70,3% выявляется его дефицит.

Поэтому обязательным профилактическим подходом является прием женщинами препаратов Са и VD. Следует отметить, что монотерапия солями Са или VD менее эффективна в профилактике костных потерь и переломов, чем их комбинация. Поэтому назначается комбинированная терапия, включающая препараты Са и VD [8, 28]. Стандартно предлагается прием Са в количестве 1200 мг/сутки, а VD в диапазоне 800–2000 МЕ ежедневно [36]. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита VD у взрослых, лицам старше 50 лет профилактическая доза VD составляет не менее 800–1000 МЕ в сутки [4, 16]. У женщин с дефицитом или недостаточностью витамина D при проведении терапии насыщения доза приема витаминного препарата может быть значительно выше, которая в дальнейшем снижается до уровня поддерживающей терапии.

Следует отметить, что назначение препаратов Са и VD важно не только для профилактики, но обязательно и при лечении постменопаузального ОП в комплексе с антиостеопоротическими препаратами (бисфосфонаты и др.).

Медикаментозная терапия при остеопорозе

Препараты для патогенетически обоснованного лечения ОП условно делят на две группы [12; 36]. Выделяют средства с антирезорбтивным

действием (бисфосфонаты, антитела к RANKL (лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB), эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин, ингибиторы катепсина К), действие которых преимущественно подавляет костную резорбцию, а клетками мишенями являются остеокласты, и анаболическим действием (пептиды паратгормона, стронция ранелат, антитела к склеростину (SOST), фториды, анаболические стероиды), которые преимущественно усиливают процессы костеобразования благодаря стимуляции остеобластов.

В настоящее время к препаратам первой линии для лечения ОП относят бисфосфонаты [2; 3; 12; 19; 22]. Бисфосфонаты оказывают прямое действие на остеокласты, подавляя их образование, метаболизм, функциональную активность и стимулируя их апоптоз, что приводит к снижению интенсивности костной резорбции. Выделяют три поколения бисфосфонатов. К 1-му поколению относятся этидронат (Didronel®), клондронат (Bonafos®, Clasteon®), тилудронат (Skelid®), ко 2-му – алендронат (Fosamax®), памидронат (Aredia®), к 3-му – ризендронат (Actonel®), ибандронат (Boniva®), золендроновую кислоту (Reclast®).

Антирезорбционная активность бисфосфонатов существенно различается. По активности препараты можно расположить в следующей последовательности (по отношению к этидроновой кислоте): этидронат – 1; клондронат, тилудронат – 10; памидронат – 100; алендронат – 1000; ризендронат, ибандронат, золендроновая кислота – 10 000 [15].

В клинической практике ранее чаще всего использовали алендронат и ризендронат. В последние годы возрастает применение и других бисфосфонатов. Наибольший прирост продаж показывает препарат ибандроната [14]. Необходимо указать, что в первую очередь выбор препарата врачом и пациентом зависит от удобства режима применения, стоимости, частоты побочных эффектов и осложнений [36]. Клинический же эффект терапевтических доз различных препаратов в целом сопоставим (таблица). При этом в различных исследованиях влияние одного и того же препарата на динамику прироста минеральной плотности кости (МПК) и снижение риска переломов может в определенной степени варьировать [36].

Препарат деносумаб представляет человеческие моноклональные антитела к RANKL. Анти-RANKL антитела, связываясь с RANKL, блокируют образование комплекса RANKL-RANK, что в итоге приводит к угнетению образования остеокластов и, как следствие, к снижению интенсивности резорбции кости [1, 12, 36]. Сле-

дует отметить, что в отличие от бисфосфонатов деносумаб не накапливается в костной ткани. Поэтому эффект его отмечается только во время применения. По сравнению с плацебо деносумаб обуславливает снижение риска переломов тел позвонков на 68%, бедра – на 40% и внепозвоночных переломов – на 20%. При этом значения МПК поясничных позвонков увеличиваются на 9,2-18,4 %, а бедренной кости – на 4,0-8,3% [36].

Учитывая роль дефицита эстрогенов в развитии постменопаузального ОП, патогенети-

чески обосновано назначение женщинам заместительной гормональной терапии [17, 30]. Особенно рациональной данная терапия считается для профилактики ОП у женщин с клиническими проявлениями климактерического синдрома в менопаузе. Проведенные к настоящему времени исследования демонстрируют эффективность заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе – снижение частоты переломов позвонков и бедра на 33-39 % [36].

Таблица

Эффекты основных бисфосфонатов в лечении остеопороза по данным клинических испытаний [36]

Препараты и способы введения	Эффекты клинического применения	
	Прирост минеральной плотности костей, %	Снижение количества переломов, %
Алендронат, внутрь	Позвоночник – 6,2%, бедро – 4,1%, поясничные позвонки – 5,4%, шейка бедра – 1,6%	Вертебральные – 47%, бедра – 51%, невертебральные – 16%
Ризендронат, внутрь	Тазобедренный сустав – 3,3%	Вертебральные – 36%, невертебральные – 27%, бедра – 40%
Ибандронат, внутрь или в/в	Поясничные позвонки – около 6%, бедро – около 6%	Вертебральные – 50%, невертебральные – 30-40%
Золендроновая кислота, в/в	Поясничные позвонки – 3,2%, шейка бедра – 2,4%	Вертебральные – 70%, невертебральные – 25%, бедра – 40%
Клодронат, внутрь, в/м, в/в	Поясничные позвонки – 3,7%, бедро – 1,3%	Вертебральные – 43%, невертебральные – 33%

Примечание: в/м и в/в – соответственно внутримышечное и внутривенное введение препарата.

Доказана высокая эффективность препаратов группы селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов в лечении постменопаузального ОП. К ним относят ралоксифен, тамоксифен, лазофоксифен, базедоксифен, арзоксифен. Показано, что применение данных препаратов позволяет повысить МПК поясничных позвонков на 0,5-3,0%, а бедра на 0,5-2,1%. А курс лечения приводит к снижению риска вертебральных и невертебральных переломов соответственно на 31-45% и 10-24% [36].

Терипаратид (Forsteo®) – генно-инженерный фрагмент человеческого паратгормона. Относится к группе препаратов с анаболическим эффектом. Стимулирует костеобразование, преимущественно действуя на остеобласты. Повышает продолжительность жизни костеобразующих клеток, замедляет их апоптоз, увеличивает дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток [12, 36]. Терипаратид рекомендуется использовать в качестве первой линии терапии у пациентов с тяжелым ОП, с уже имеющимися переломами

тел позвонков в анамнезе, а также у лиц с крайне высоким риском низкотравматических переломов и пациентов с неэффективностью предшествующей терапии. Повышает МПК позвонков на 8,6-13,0%, шейки бедра – на 3,5-6,0%, снижает риск вертебральных переломов на 65,0-69,0%, невертебральных – на 53,0% [36].

Следует отметить, что наряду с уже имеющимися и одобренными для лечения постменопаузального ОП препаратами в настоящее время ведутся поиски новых лекарственных средств воздействия на процессы ремоделирования костной ткани. Часть из них находятся на стадии разработки, другие же проходят клинические испытания [23, 27, 36]. Перспективными в лечении ОП могут быть препараты остеопротегерина, моноклоанальных антител к SOST (ромозозумаб, блозозумаб), ингибиторы катепсина К (оданокатиб) и др.

Фармакогенетика остеопороза

Повседневная клиническая практика свидетельствует о том, что при лечении постме-

нопаузального ОП один и тот же препарат у различных женщин дает различный эффект на показатели МПК скелета. В одних случаях контрольное выполнение DEXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) свидетельствует о хорошем ответе на лечение, в других – прироста МПК после курса лечения не обнаруживается. У одной женщины после лечения возникает низкоэнергетический перелом, а у другой нет. Неодинакова и переносимость пациентами лекарственного препарата. Во многом эти отличия определяются генетическими факторами, влияющими на фармакокинетику и фармакодинамику препарата, детерминирующими процессы метаболизма костной ткани, рецепции, иммунного ответа и т.д. [18, 32, 33]. Действительно для большинства доступных в настоящее время лекарств реальная эффективность и возможное развитие побочных эффектов для каждого конкретного пациента не могут быть предсказаны до начала лечения. Необходимо указать, что генетический профиль пациента может быть основной причиной непредвиденного ответа индивидуума на лекарственное средство, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности. А фармакогенетика может помочь клиницистам выбирать наиболее эффективный из доступных антиостеопоротической препарат и разрабатывать индивидуальный терапевтический план для каждого пациента на основе их генетического профиля. Задача персонализированной медицины, или точной медицины, состоит в том, чтобы отказаться от традиционной фармакологии и использования стандартных подходов в лечении ОП и перейти к индивидуальной терапии на основе, в первую очередь, генетических особенностей пациента.

Исследования в области фармакогенетики выполняются по нескольким направлениям, два из которых считаются основными [33]. Один подход направлен на выявление генов, участвующих в ремоделировании костной ткани и влияющих на ответ костных клеток на антиостеопоротические препараты. Целью другого направления является исследование генов, функция которых может вызывать изменения фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств.

К настоящему времени выполнен ряд работ, посвященных изучению ассоциаций генетических факторов с эффективностью лечения постменопаузального ОП препаратами Ca и VD [26], эстрогенами [34], селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов [35], алендронатом и другими бисфосфонатами [5; 11; 21; 24; 25; 29; 31; 38; 39; 40; 41], стронцием ранелатом [6; 24], терипаратидом [25] и др. При этом была произведена

оценка влияния на прирост показателей МПК в динамике лечения полиморфизмов достаточно широкого перечня генов (*ESR1*, *VDR*, *COL1A1*, *CA*, *LRP5*, *LRP6*, *IL-1*, *IL-10*, *IL12B*, *IL23R*, *IL17A*, *INF-γ*, *TNFSF11*, *TNFRSF11A*, *TNFRSF11B*, *DKK1*, *LEPR*, *MCP-1*, *GGPS*, *MHTFR*, *CCR5*, *PPARG* и др.). Большая часть анализируемых полиморфизмов показала наличие ассоциаций с эффектом антиостеопоротической терапии.

Наряду с этим выполнялись работы и по изучению генов, кодирующих фARNезилпирофосфатсинтазу (FDPS) и геранилгеранилдифосфатсинтазу (GGPS) [13; 33]. FDPS и GGPS являются ферментами внутриклеточного мевалонатного пути, который необходим для модификации важных сигнальных белков остеокластов. Известно, что мевалонатный путь – мишень для некоторых бисфосфонатов. Проведенные исследования показали, что отдельные полиморфизмы генов вышеуказанных ферментов оказывают влияние на результаты лечения бисфосфонатами.

Аналогичные ассоциации установлены и для других генов. В частности, сообщается о связи между полиморфизмами трех генов (*ABCB1*, *SLCO1B1* и *UGT1A1*), участвующих в фармакодинамике и фармакокинетики ралоксифена, на терапевтический ответ у лиц с ОП. По всей видимости, ассоциации полиморфных вариантов вышеуказанных генов с интенсивностью прироста МПК обусловлены их влиянием на сывороточные уровни ралоксифена [33].

Таким образом, имеются многочисленные свидетельства о влиянии генетических полиморфизмов на эффект антиостеопоротической терапии при постменопаузальном ОП. Однако необходимо отметить, что не все из доступных антиостеопоротических препаратов были объектом изучения фармакогенетики. К настоящему времени не закончен и поиск генов, потенциально способных менять результат терапии ОП. Кроме того, есть и определенные противоречия в полученных результатах, а выводы отдельных исследований не нашли подтверждение в последующем. Поэтому должны быть проведены дальнейшие исследования с учетом наших знаний патогенеза постменопаузального ОП и фармакодинамики, фармакокинетики остеопоротических препаратов. Положительные результаты необходимо повторять в разных возрастных и этнических группах, в том числе при использовании различных лекарственных средств, особенно тех, которым мало уделено внимание к настоящему времени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белая Ж. Е. Преимущества таргетной терапии при остеопорозе. Эффективная фармакотерапия. 2016;27:16-21.
2. Беловол А. Н., Князькова И. И. Бисфосфонаты в лечении остеопороза. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(5):75-79.
3. Головач И. Ю. Бисфосфонаты: вопросы длительности терапии и доказательства эффективности в реальной клинической практике. Травма. 2016;17(4).
4. Коденцова В. М., Мендель О. И., Хотимченко С. А., Батулин А. К., Никитюк Д. Б., Тутельян В. А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. Вопросы питания. 2017;86(2):47-62.
5. Крылов М. Ю., Никитинская О. А., Самаркина Е. Ю., Демин Н. В., Торопцова Н. В. Поиск генетических маркеров, определяющих эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):412-417.
6. Крылов М. Ю., Никитинская О. А., Самаркина Е. Ю., Торопцова Н. В. Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):267-271.
7. Кузнецова И. В. Сохранение костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе: роль гормональной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2016;27:30-36.
8. Луценко А. С., Рожинская Л. Я., Торопцова Н. В., Белая Ж. Е. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(2):69-75. doi: 10.14341/osteo9523.
9. Майлян Э. А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблемы остеологии. 2015;18(2):3-11.
10. Майлян Э. А., Адунц А. Г., Немсадзе И. Г., Костецкая Н. И. Распространенность и медико-социальная значимость постменопаузального остеопороза. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020;24(4):478-485.
11. Майлян Э. А., Чурилов А. В., Немсадзе И. Г., Беседина Е. И., Глазков И. С. Эффективность лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена эстрогенового рецептора 1 типа. Таврический медико-биологический вестник. 2021;24(1):41-46.
12. Мельниченко Г. А. Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Торопцова Н. В., Алексеева Л. И., Бирюкова Е. В., Гребенникова Т. А., Дзеранова Л. К., Древаль А. В., Загородний Н. В., Ильин А. В., Крюкова И. В., Лесняк О. М., Мамедова Е. О., Никитинская О. А., Пигарова Е. А., Родионова С. С., Скрипникова И. А., Тарбаева Н. В., Фарба Л. Я., Цориев Т. Т., Чернова Т. О., Юренева С. В., Якушевская О. В., Дедов И. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426.
13. Монахова А. И., Егорова Е. В., Лялина В. В., Сторожаков Г. И. Фармакогенетика бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза. Обзор литературы. Лечебное дело. 2013;3:53-58.
14. Никитинская О. А., Торопцова Н. В., Феклистов А. Ю., Демин Н. В. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы диагностики и лечения. Лечащий врач. 2016;12:31-35.
15. Орленко В. Л. Патогенетическое обоснование применения бисфосфонатов при постменопаузальном остеопорозе. Травма. 2014;15(1):27-35.
16. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;4:60-84.
17. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани. Репродуктивная эндокринология. 2014;1:14-18.
18. Раскина К. В., Мартынова Е. Ю., Перфильев А. В., Сычев Д. А., Шувев Г. Н., Фатхутдинов И. Р., Муслиенко С. В., Никогосов Д. А., Жегулина И. О., Бавыкина Л. Г., Потешкин Ю. Е. От персонализированной к точной медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(1):69-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>
19. Скворцов В. В., Тумаренко А. В. Применение бисфосфонатов в лечении системного остеопороза. Медицинский алфавит. 2016;1(10):10-12.
20. Тарнавская Т. С., Оттева Э. Н. Остеопороз: патогенез, диагностика, клиника, лечение. Здравоохранение Дальнего Востока. 2016;4:104-108.
21. Чурилов А. В., Майлян Э. А., Немсадзе И. Г., Лесниченко Д. А., Минович Е. Д. Эффективность лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом алендронатом в зависимости от отдельных факторов. Университетская клиника. 2021;2(39):94-99.
22. Шевцова В. В. Применение бисфосфонатов в практике врача с точки зрения доказательной медицины. Охрана материнства и детства. 2017;30(2):62-66.
23. Canalis E. Management of endocrine disease: Novel anabolic treatments for osteoporosis. Eur J Endocrinol. 2018 Feb;178(2):33-44. doi:10.1530/EJE-17-0920.
24. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V., Filippelli W., Ferrara N, Grimaldi M., D'Argenio V., Maffulli N., Filippelli A. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. Int J Mol Sci. 2015 Mar 10;16(3):5452-66. doi: 10.3390/ijms16035452.

25. Creatsa M., Pliatsika P., Kaparos G., Antoniou A., Armeni E., Tsakonas E., Panoulis C., Alexandrou A., Dimitraki E., Christodoulakos G., Lambrinou I. The effect of vitamin D receptor Bsm1 genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Oct;37(10):1415-22. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01557.x. Epub 2011 Jun 9.
26. Elnenaei M. O., Chandra R., Mangion T., Moniz C. Genomic and metabolomic patterns segregate with responses to calcium and vitamin D supplementation. *Br J Nutr.* 2011 Jan;105(1):71-9. doi: 10.1017/S0007114510003065.
27. Fassio A., Rossini M., Viapiana O., Idolazzi L., Benini C., Vantaggiato E., Gatti D. New strategies for the prevention and treatment of systemic and local bone loss; from pathophysiology to clinical application. *Curr Pharm Des.* 2017 Jul 13. doi: 10.2174/1381612823666170713104431.
28. Fontenot H. B., Harris A. L. Pharmacologic management of osteoporosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014 Mar-Apr;43(2):236-45; quiz E20-1. doi: 10.1111/1552-6909.12285.
29. Han L. W., Ma D. D., Xu X. J., Lü F., Liu Y., Xia W. B., Jiang Y., Wang O., Xing X. P., Li M. Association Between Geranylgeranyl Pyrophosphate Synthase Gene Polymorphisms and Bone Phenotypes and Response to Alendronate Treatment in Chinese Osteoporotic Women. *Chin Med Sci J.* 2016 Mar 20;31(1):8-16.
30. Levin V. A., Jiang X., Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporos Int.* 2018 May;29(5):1049-1055. doi: 10.1007/s00198-018-4414-z.
31. Lima C. A., Javorski N. R., Souza A. P., Barbosa A. D., Valença A. P., Crovella S., Souza P. R., De Azevedo Silva J., Sandrin-Garcia P. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women. *Inflammopharmacology.* 2017 Apr;25(2):191-201. doi: 10.1007/s10787-017-0322-7.
32. López-Delgado L., Riancho-Zarrabeitia L., Riancho J. A. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(4):389-98. doi: 10.1517/17425255.2016.1154533.
33. Marini F., Brandi M. L. Pharmacogenetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;28(6):783-93. doi: 10.1016/j.beem.2014.07.004.
34. Masi L., Ottanelli S., Berni R., Cacudi E., Giusti F., Marcucci G., Cavalli L., Fossi C., Marini F., Ciuffi S., Tanini A., Brandi M.L. CYP19 and ESR1 gene polymorphisms: response of the bone mineral density in post-menopausal women to hormonal replacement therapy. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014 Jan;11(1):36-43.
35. Mencej-Bedrač S., Zupan J., Mlakar S.J., Zavrtnik A., Preželj J., Marc J. Raloxifene pharmacodynamics is influenced by genetic variants in the RANKL/RANK/OPG system and in the Wnt signaling pathway. *Drug Metabol Drug Interact.* 2014;29(2):111-4. doi: 10.1515/dmdi-2013-0066.
36. Tabatabaei-Malazy O., Salari P., Khashayar P., Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru.* 2017 Feb 7;25(1):2. doi: 10.1186/s40199-017-0167-z. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297185/>
37. Tella S. H., Gallagher J. C. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jul;142:155-70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008.
38. Wang J. Y., Zhou P. R., Liu Y., Xu X. J., Ma D. D., Xia W. B., Jiang Y., Wang O., Xing X. P., Li M. The analysis of DKK1 polymorphisms in relation to skeletal phenotypes and bone response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women. *Pharmacogenomics.* 2016 Feb;17(3):209-17. doi: 10.2217/pgs.15.167.
39. Zheng H., Wang C., He J. W., Fu W. Z., Zhang Z. L. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia. *Pharmacogenet Genomics.* 2016 Jan;26(1):12-9. doi: 10.1097/FPC.000000000000181.
40. Zhou P. R., Liu H. J., Liao E. Y., Zhang Z. L., Chen D. C., Liu J., Wu W., Xing X. P., Xia W. B., Xu L., Li M. LRP5 polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Pharmacogenomics.* 2014 Apr;15(6):821-31. doi: 10.2217/pgs.14.12.
41. Zhou P. R., Xu X. J., Zhang Z.L., Liao E. Y., Chen D. C., Liu J., Wu W., Jiang Y., Wang O., Xia W. B., Xing X. P., Xu L., Li M. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *Pharmacogenomics.* 2015;16(10):1077-88. doi: 10.2217/pgs.15.76.

REFERENCES

1. Belaya Zh. E. Advantages of targeted therapy for osteoporosis. *Effective pharmacotherapy.* 2016;27:16-21. (In Russ.).
2. Belovol A. N., Knyazkova I. I. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Clinical pharmacology and therapy.* 2014;23(5):75-79. (In Russ.).
3. Golovach I. Y. Bisphosphonates: issues of duration of therapy and evidence of effectiveness in real clinical practice. *Injury.* 2016;17(4). (In Russ.).
4. Kodentsova V. M., Mendel O. I., Khotimchenko S. A., Baturin A. K., Nikityuk D. B., Tutelyan V. A. Physiological need and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. The current state of the problem. *Nutrition issues.* 2017;86(2):47-62. (In Russ.).
5. Krylov M. Yu., Nikitinskaya O. A., Samarkina E. Yu., Demin N. V., Toroptsova N. V. Search for genetic markers determining the effectiveness of bisphosphonate therapy in Russian women with postmenopausal osteoporosis: a pilot study. *Scientific and practical rheumatology.* 2016;54(4):412-417. (In Russ.).

6. Krylov M. Yu., Nikitinskaya O. A., Samarkina E. Yu., Toroptsova N. V. Strontium ranelate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: the effect of polymorphisms of vitamin D receptor genes and monocytic chemoattractant protein 1 on bone mineral density (pilot study). *Scientific and practical rheumatology*. 2017;55(3):267-271. (In Russ.).
7. Kuznetsova I. V. Preservation of bone tissue in peri- and postmenopausal women: the role of hormone therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2016;27:30-36. (In Russ.).
8. Lutsenko A. S., Rozhinskaya L. Ya., Toroptsova N. V., Belaya Zh. E. The role and place of calcium and vitamin D preparations for the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathies*. 2017;20(2):69-75. doi: 10.14341/osteo9523. (In Russ.).
9. Maylyan E. A. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Problems of osteology*. 2015;18(2):3-11. (In Russ.).
10. Maylyan E. A., Adunts A. G., Nemsadze I. G., Kostetskaya N. I. Prevalence and medico-social significance of postmenopausal osteoporosis. *Vestnik of Hygiene and Epidemiology*. 2020;24(4):478-485. (In Russ.).
11. Maylyan E. A., Churilov A. V., Nemsadze I. G., Besedina E. I., Glazkov I. S. The effectiveness of treatment of women with postmenopausal osteoporosis depending on the polymorphism rs2234693 of the estrogen receptor type 1 gene. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2021;24(1):41-46. (In Russ.).
12. Melnichenko G. A. Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N. V., Alekseeva L. I., Biryukova E.V., Grebennikova T. A., Dzeranova L. K., Dreval A. V., Zagorodny N. V., Ilyin A. V., Kryukova I. V., Lesnyak O. M., Mammadova E. O., Nikitinskaya O. A., Pigarova E. A., Rodionova S. S., Skripnikova I. A., Tarbaeva N. V., Farba L.Ya., Tsoriev T. T., Chernova T. O., Yureneva S. V., Yakushevskaya O. V., Dedov I. I. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Problems of endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russ.).
13. Monakhova A. I., Egorova E. V., Lyalina V. V., Storozhakov G. I. Pharmacogenetics of bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Literature review. Medical business*. 2013;3:53-58. (In Russ.).
14. Nikitinskaya O. A., Toroptsova N. V., Feklistov A. Yu., Demin N. V. Treatment of patients with osteoporosis in real clinical practice: issues of diagnosis and treatment. *Attending physician*. 2016;12:31-35. (In Russ.).
15. Orlenko V.L. Pathogenetic rationale for the use of bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Injury*. 2014;15(1):27-35. (In Russ.).
16. Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh. E., Dzeranova L. K., Karonova T. L., Ilyin A. V., Melnichenko G. A., Dedov I. I. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;4:60-84. (In Russ.).
17. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Maylyan E. A. Regulation of bone tissue remodeling by estrogens. *Reproductive endocrinology*. 2014;1:14-18. (In Russ.).
18. Raskina K.V., Martynova E.Yu., Perfiliev A.V., Sychev D.A., Shuev G.N., Fatkhutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A., Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Poteshkin Yu.E. From personalized to precision medicine. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(1):69-79. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79. (In Russ.).
19. Skvortsov V. V., Tumarenko A. V. The use of bisphosphonates in the treatment of systemic osteoporosis. *Medical Alphabet*. 2016;1(10):10-12. (In Russ.).
20. Tarnavskaya T. S., Ottewa E. N. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment. *Healthcare of the Far East*. 2016;4:104-108. (In Russ.).
21. Churilov A. V., Maylyan E. A., Nemsadze I. G., Lesnichenko D. A., Mirovich E. D. The effectiveness of treatment of women with postmenopausal osteoporosis with alendronate depending on individual factors. *University clinic*. 2021;2(39):94-99. (In Russ.).
22. Shevtsova V. V. The use of bisphosphonates in the practice of a doctor from the point of view of evidence-based medicine. *Protection of motherhood and childhood*. 2017;30(2):62-66. (In Russ.).
23. Canalis E. Management of endocrine disease: Novel anabolic treatments for osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2018 Feb;178(2):33-44. doi: 10.1530/EJE-17-0920.
24. Conti V., Russomanno G., Corbi G., Toro G., Simeon V., Filippelli W., Ferrara N, Grimaldi M., D'Argenio V., Maffulli N., Filippelli A. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausalwomen from southern Italy. *Int J Mol Sci*. 2015 Mar 10;16(3):5452-66. doi: 10.3390/ijms16035452.
25. Creatsa M., Pliatsika P., Kaparos G., Antoniou A., Armeni E., Tsakonas E., Panoulis C., Alexandrou A., Dimitraki E., Christodoulakos G., Lambrinouadaki I. The effect of vitamin D receptor Bsm1 genotype on the response to osteoporosistreatment in postmenopausal women: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Oct;37(10):1415-22. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01557.x. Epub 2011 Jun 9.
26. Elnenaei M. O., Chandra R., Mangion T., Moniz C. Genomic and metabolomic patterns segregate with responses to calcium and vitamin D supplementation. *Br J Nutr*. 2011 Jan;105(1):71-9. doi: 10.1017/S0007114510003065.
27. Fassio A., Rossini M., Viapiana O., Idolazzi L., Benini C., Vantaggiato E., Gatti D. New strategies for the prevention and treatment of systemic and local bone loss; from pathophysiology to clinical application. *Curr Pharm Des*. 2017 Jul 13. doi: 10.2174/1381612823666170713104431.
28. Fontenot H. B., Harris A. L. Pharmacologic management of osteoporosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014 Mar-Apr;43(2):236-45; quiz E20-1. doi: 10.1111/1552-6909.12285.

29. Han L. W., Ma D. D., Xu X. J., Lü F., Liu Y., Xia W. B., Jiang Y., Wang O., Xing X. P., Li M. Association Between Geranylgeranyl Pyrophosphate Synthase Gene Polymorphisms and Bone Phenotypes and Response to Alendronate Treatment in Chinese Osteoporotic Women. *Chin Med Sci J.* 2016 Mar 20;31(1):8-16.
30. Levin V. A., Jiang X., Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporos Int.* 2018 May;29(5):1049-1055. doi: 10.1007/s00198-018-4414-z.
31. Lima C. A., Javorski N. R., Souza A. P., Barbosa A. D., Valença A. P., Crovella S., Souza P. R., De Azevedo Silva J., Sandrin-Garcia P. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women. *Inflammopharmacology.* 2017 Apr;25(2):191-201. doi: 10.1007/s10787-017-0322-7.
32. López-Delgado L., Riancho-Zarrabeitia L., Riancho J.A. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(4):389-98. doi: 10.1517/17425255.2016.1154533.
33. Marini F., Brandi M. L. Pharmacogenetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;28(6):783-93. doi: 10.1016/j.beem.2014.07.004.
34. Masi L., Ottanelli S., Berni R., Cacudi E., Giusti F., Marcucci G., Cavalli L., Fossi C., Marini F., Ciuffi S., Tanini A., Brandi M. L. CYP19 and ESR1 gene polymorphisms: response of the bone mineral density in post-menopausal women to hormonal replacement therapy. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014 Jan;11(1):36-43.
35. Mencej-Bedrač S., Zupan J., Mlakar S.J., Zavrtnik A., Preželj J., Marc J. Raloxifene pharmacodynamics is influenced by genetic variants in the RANKL/RANK/OPG system and in the Wnt signaling pathway. *Drug Metabol Drug Interact.* 2014;29(2):111-4. doi: 10.1515/dmdi-2013-0066.
36. Tabatabaei-Malazy O., Salari P., Khashayar P., Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru.* 2017 Feb 7;25(1):2. doi: 10.1186/s40199-017-0167-z. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297185/>
37. Tella S. H., Gallagher J. C. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jul;142:155-70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008.
38. Wang J. Y., Zhou P. R., Liu Y., Xu X. J., Ma D. D., Xia W. B., Jiang Y., Wang O., Xing X. P., Li M. The analysis of DKK1 polymorphisms in relation to skeletal phenotypes and bone response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women. *Pharmacogenomics.* 2016 Feb;17(3):209-17. doi: 10.2217/pgs.15.167.
39. Zheng H., Wang C., He J.W., Fu W.Z., Zhang Z.L. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia. *Pharmacogenet Genomics.* 2016 Jan;26(1):12-9. doi: 10.1097/FPC.0000000000000181.
40. Zhou P. R., Liu H. J., Liao E. Y., Zhang Z. L., Chen D. C., Liu J., Wu W., Xing X.P., Xia W. B., Xu L., Li M. LRP5 polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis. *Pharmacogenomics.* 2014 Apr;15(6):821-31. doi: 10.2217/pgs.14.12.
41. Zhou P. R., Xu X. J., Zhang Z. L., Liao E. Y., Chen D. C., Liu J., Wu W., Jiang Y., Wang O., Xia W. B., Xing X. P., Xu L., Li M. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis. *Pharmacogenomics.* 2015;16(10):1077-88. doi: 10.2217/pgs.15.76.

ФАКТОРЫ РОСТА В ВОССТАНОВЛЕНИИ И ФОРМИРОВАНИИ КОЖНЫХ РУБЦОВ

Никонорова В. Г.¹, Криштон В. В.², Румянцева Т. А.³

¹ФГБОУ ВО Ивановская государственная сельскохозяйственная академия имени Д. К. Беляева, 153012, ул. Советская, д. 45, Иваново, Россия

²Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 191024, Ломоносова, 9, Санкт-Петербург, Россия

³Ярославский государственный медицинский университет, 150000, ул. Революционная, 5, Ярославль, Россия

Для корреспонденции: Никонорова Варвара Геннадьевна, младший научный сотрудник меж.кафедральной лаборатории, ФГБОУ ВО Ивановская государственная сельскохозяйственная академия имени Д.К. Беляева, e-mail: bgnikon@gmail.com

For correspondence: Nikonorova Varvara Gennadievna, Junior Researcher, Interdepartmental Laboratory, Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K. Belyaeva, e-mail: bgnikon@gmail.com

Information about authors:

Nikonorova V. G., <https://orcid.org/0000-0001-9453-4262>

Chrishtop V. V., <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>

Rumyantseva T. A., <https://orcid.org/0000-0002-8035-4065>

РЕЗЮМЕ

Антирубцовая терапия в качестве первичного объекта воздействия как правило использует эпидермис кожи, преимущественно сформированный дифферомом кератиноцитов, однако, подчас рассматривает только его барьерные свойства. В работе продемонстрирован вклад кератиноцитов в формирование и созревание рубца и прежде всего их паракринные влияния на фибробласты, как основную клетку ответственную за процессы синтеза компонентов межклеточного вещества рубца. Повреждение кожного покрова приводит к изменению фенотипа кератиноцитов и возникновению активированных форм, как одному из саногенетических механизмов реэпителизации раны. Активированные кератиноциты обладают способностью к активной миграции в раневое ложе, а также высокой пролиферативной и паракринной активностью, приводящей к дедифференцировке фибробластов в миофибробласты. При формировании рубца миофибробласты играют важную роль обеспечивая синтез компонентов межклеточного вещества рубца и, стягивая края раневого дефекта, способствуя своевременной и полноценной реэпителизации. Кератиноциты синтезируют интерлейкины, матриксные металлопротеиназы и, прежде всего, ростовые факторы, такие как фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, способные сместить формирование рубца в сторону келлоидного или атрофического типа. Возникновение гипертрофического рубца или келлоида, связано с сохранением активированных форм кератиноцитов, появлением у эпидермиса извилистой базальной мембраны, со сниженным количеством гепарансульфата, после заживления раны и снижением апоптоза миофибробластов. Это приводит к росту удельной доли коллагеновых волокон и других компонентов межклеточного вещества. Возникновении атрофического рубца или стрии, наоборот, ассоциировано с синтезом провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: кожа, рубцы, факторы роста

GROWTH FACTORS IN THE RESTORATION AND FORMATION OF SKIN SCARS

Nikonorova V. G.¹, Chrishtop V. V.², Rumyantseva T. A.³

¹Ivanovo State Agricultural Academy named after D.K. Belyaev, Ivanovo, Russia

²ITMO University, St. Petersburg, Russia

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

Anti-scar therapy usually uses the epidermis of the skin, mainly formed by the differon of keratinocytes, as the primary object of influence, however, sometimes it considers only its barrier properties. The work demonstrates the contribution of keratinocytes to the formation and maturation of the scar and, first of all, their paracrine effects on fibroblasts, as the main cell responsible for the synthesis of components of the intercellular substance of the rumen. Damage to the skin leads to a change in the phenotype of keratinocytes and the emergence of activated forms, as one of the sanogenetic mechanisms of wound re-epithelialization. Activated keratinocytes are capable of active migration into the wound bed, as well as high proliferative and paracrine activity, leading to dedifferentiation of fibroblasts into myofibroblasts. In the formation of a scar, myofibroblasts play an important role in ensuring the synthesis of the components of the intercellular substance of the scar and, tightening the edges of the wound defect, contributing to timely and complete re-epithelialization. Keratinocytes synthesize interleukins, matrix metalloproteinases and, above all, growth factors such as fibroblast growth factor, epidermal growth factor, platelet growth factor, capable of displacing scar formation towards the keloid or atrophic type. The appearance of a hypertrophic scar or keloid is associated with the preservation of activated forms of keratinocytes, the appearance of a tortuous basement membrane in the epidermis,

with a reduced amount of heparan sulfate, after wound healing and a decrease in myofibroblast apoptosis. This leads to an increase in the specific proportion of collagen fibers and other components of the intercellular substance. The appearance of atrophic scar or striae, on the contrary, is associated with the synthesis of proinflammatory cytokines.

Key words: skin, scars, growth factors

Рубец – это соединительнотканное образование, формирующееся в процессе репарации кожных покровов, его формирование, является нормальной реакцией на повреждение дермы кожи. Однако, дисбаланс репаративных механизмов приводит к формированию атрофических, гипертрофических рубцов и келоидов. В разных регионах мира количество гипертрофических рубцов, возникающих в результате ожогов и хирургических вмешательств, колеблется от 4,5 до 16% [1]. Согласно расширенной в 2011 году Fearmonti et al. [2] концепции патологического рубцевания, к группе патологических рубцов стали относить не только рубцы, сопровождающиеся наличием болевого симптома или симптомов функционального нарушения, но также рубцы, из-за которых пациенты испытывают психологическую неудовлетворенность, приводящую к снижению качества жизни. Все это обуславливает необходимость разработки средств для управления процессом рубцевания.

Синтез, экскрецию, резорбцию и постоянное обновление межклеточного матрикса соединительных тканей обеспечивает развитый внутриклеточный синтетический аппарат фибробластов дермы кожи. Это же обуславливает их центральную роль в формировании рубцовой ткани. Синтетическая и резорбционная способность фибробластов модулируется широким спектром внеклеточных стимулов, таких как: ростовые факторы, межклеточные взаимодействия, жесткость матрикса и силы растяжения, уровень кислорода в ткани, эпигенетические изменения, старение клеток, длина теломер [3]. Как следствие, фибробласты находятся под регуляторным влиянием множества других типов резидентных клеток, которые локализируются в тканях, претерпевающей фиброзные изменения, или специализированных воспалительных клетках, гематогенного дифферона, рекрутируемых в ткань [4]. Основной точкой приложения средств для антирубцовой терапии является поверхность кожи, сформированная диффероном кератиноцитов, оказывающих регуляторное влияние на близлежащие фибробласты. Медиаторы воспаления, такие как цитокины и факторы роста, регулируют миграцию, пролиферацию, метаболизм и отложения межклеточного вещества фибробластами. TGF- β считается главным медиатором фиброза [5], поскольку необходим для транс-дифференцировки клеток-предшественников в миофибробласты. Эти клетки с в

обычных условия обладают способностью к сокращению и очень высокой секреторной активностью, таких как коллаген I и III типа, гликопротеин внеклеточного матрикса фибронектин и тенасцин, и других компонентов рубца [6].

Учитывая сложные межклеточные взаимодействия между кератиноцитами и фибробластами дермы кожи, проявляющиеся как в пре-, так и в постнатальном периоде развития, разработка новых средств для противорубцовой терапии базирующийся только на их способности проникать сквозь толщу эпидермиса в глубокие слои дермы, и не учитывающая межклеточные взаимодействия в коже, как в органе представляется неэффективной. Появляются примеры средств, с опосредованным антирубцовым эффектом. Опираясь на вышеизложенное, мы поставили цель – провести анализ литературы о роли кератиноцитов в формировании рубца.

Эпидермис кожи в основном представлен диффероном кератиноцитов. Клеточный гомеостаз поддерживается за счет баланса между делением стволовых клеток и клеток-предшественниц, с одной стороны, и дифференцировкой более поверхностных слоев клеток-потомков, и слущиванием постклеточных структуры [7]. Весь жизненный цикл кератиноцита в организме человека занимает около 1 месяца. Изменения прогрессируют от базального слоя, где располагаются наименее дифференцированные кератиноциты, через шиповатый и зернистый слой, к поверхностному роговому слою (stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum и stratum corneum), где они отмирают и отделяются от эпидермиса.

Базальный слой эпидермиса кожи представляет собой один слой кератиноцитов, прикрепленных к базальной мембране при помощи гемидесмосом. Это соединение помогает сохранить целостность эпителия при физических травмах и контролирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов. Основная функция кератиноцитов базального слоя регенераторная, однако эпидермально-дермальное соединение, которое они формируют способно оказывать регуляторное влияние на фибробласты как за счет нанорельефа, так и за счет механических свойств поверхности с которой контактируют фибробласты [8].

Постнатальное заживление ран у млекопитающих - сложный, многоступенчатый процесс, включающий образование тромба, воспаление,

реэпителизацию за счет миграции и пролиферации кератиноцитов, образование грануляционной ткани, неоваскуляризацию и сокращение тканей, которые в значительной степени перекрываются [9]. Эти стадии обычно делятся на три фазы: воспаление, разрастание и ремоделирование ткани рубца. Процесс заживления ран плода отличается от процесса заживления ран у взрослых. В течение первых двух триместров раны на коже плода быстро заживают за счет восстановления нормального эпидермиса и дермы без образования рубцовой ткани. Эта способность теряется на поздних сроках беременности, когда кожные раны плода заживают с фиброзом и образованием рубцов, аналогичных ранам у взрослых [10].

Реэпителизация – процесс покрытия дна раны, новым эпителием, является ключевым механизмом восстановления целостности кожных покровов. В эксцизионных ранах реэпителизация прогрессирует от окружающих краев раны к центру, создавая континуум мигрирующих и постоянно дифференцирующихся клеток эпидермального дифферона, которые с течением времени подвергаются реорганизации. Источником для миграции служат эпидермальные стволовые клетки, в основном локализующиеся в потовых и сальных железах, эпидермальные стволовые клетки собственно эпидермиса кожи в репаративной регенерации принимают весьма ограниченное участие. В полнослойных ранах, в которых придатки кожи разрушены, реэпителизация происходит значительно медленнее за счет медленной миграции клеток из эпидермиса краев раны [11].

Реэпителизация включает в себя:

- формирование временного матрикса раневого ложа, который возникает из нерастворимого белкового экссудата,
- миграция эпидермальных кератиноцитов с краев разреза.
- пролиферация кератиноцитов, которые питают продвигающийся и мигрирующий эпителиальный язык,
- расслоение и дифференцировка неопителия,
- реформация неповрежденной зоны базальной мембраны и репопуляция специализированных клеток, которые управляют сенсорными функциями, пигментацией и иммунными параметрами.

Полноценность регенерации функционального эпидермиса зависит от восстановления дермально-эпидермального соединения, которое прикрепляет эпидермис к дерме [12], и от конечной дифференцировки кератиноцитов в защитный ороговевший слой. Реэпителизация на-

чинается примерно через 16-24 ч после травмы во время фазы пролиферации и продолжается в течение второй и третьей фазы процесса заживления раны. При остром повреждении кожи нейтрофилы, моноциты и макрофаги мигрируют к месту повреждения гемато-тканевого барьера [13]. Впоследствии кератиноциты активируются, что приводит к изменению их фенотипа, под действием факторов роста, хемокинов и цитокинов, продуцируемых кератиноцитами и другими клетками кожи. Цитокины обеспечивают систему межклеточной коммуникации между соседними клетками (паракринный эффект), между клетками на удаленных участках (эндокринный эффект) и межклеточные эффекты (аутокринный эффект). Активированный фенотип характеризуется изменениями в цитоскелетной сети и рецепторах клеточной поверхности. Движение активированных кератиноцитов обеспечивается полимеризацией актиновых волокон цитоскелета в формирующихся отростках их цитоплазмы и образованием новых адгезионных комплексов. Благодаря этому активированные кератиноциты мигрируют в область дефекта реэпителизации.

Мигрирующие кератиноциты демонстрируют повышенную продукцию специфических кератинов К6, К16 и К17, которые, как предполагается, увеличивают вязкоупругие свойства мигрирующих клеток [14]. К6 и К16 – считаются специфическими маркерами активного состояния кератиноцитов. У мышей индукция белков К6 и К16 происходит на краю раны в течение 6 часов после повреждения. Их последующее накопление коррелирует с поляризацией и реорганизацией кератиновых филаментов в супрабазальных кератиноцитах с последующими изменениями их формы на отростчатую и снижением межклеточной адгезии [15]. Было высказано предположение о существовании цикла активации кератиноцитов, в котором клетки сначала активируются высвобождением интерлейкина IL-1. Впоследствии активированное состояние поддерживается аутокринной выработкой провоспалительных и пролиферативных сигналов. Индуцированный IL-1 фактор некроза опухоли (TNF- α) может поддерживать кератиноциты в активированном состоянии [16]. Сигналы от лимфоцитов в виде гамма-интерферона вызывают экспрессию К17 и сократительную способность кератиноцитов [17]. Это позволяет кератиноцитам сокращать предварительный матрикс, богатый фибронектином. Сигналы от фибробластов в форме трансформирующего фактора роста (TGF- β) индуцируют экспрессию К5 и К14, возвращая кератиноциты к базальному фенотипу и завершая цикл активации.

Активированные кератиноциты характеризуются способностью к миграции и частой пролиферации. Они имеют повышенные уровни рецепторов на клеточной поверхности. MMP9, которая продуцируется мигрирующими кератиноцитами, разрушает компоненты базальной мембраны, позволяя кератиноцитам свободно перемещаться по ране [18]. Активированные кератиноциты также активно формируют паракринные сигналы, в форме цитокинов и факторов роста, предупреждающие фибробласты, эндотелиальные клетки, меланоциты и лимфоциты, а также аутокринные сигналы, нацеленные на соседние кератиноциты.

Изменения в паракринной и аутокринной активности является одним из центральных механизмов формирования гипертрофических и атрофических рубцов, которым посвящена наша работа. Было обнаружено, что гипертрофический рубцовый эпидермис, не смотря на закончившуюся реэпителизацию, активно экспрессирует гиперпролиферативные кератины K6 и K16 в межфолликулярном эпидермисе в сочетании с K17 и преждевременной экспрессией филаггрина [19]. Даже три месяца спустя после закрытия раны гипертрофические рубцы характеризуются акантозом, чем негипертрофические рубцы того же возраста и только через 12 месяцев после реэпителизации эта разница исчезает. Окрашивание на различные эпитопы протеогликана гепарансульфата так же демонстрирует, не законченность формирования базальной мембраны трехмесячных гипертрофических рубцов, что свидетельствует о значительной секреторной активности активированных кератиноцитов [20]. В другом исследовании Не Х.Л. с соавторами так же продемонстрировали большую экспрессию Tenascin-C, СК-16 и Ki-67 у келоидов и гипертрофических рубцов, а также зарегистрировали в них аномалии пролиферации и дифференцировки эпидермальных кератиноцитов [21].

Таким образом, активированные кератиноциты, являющиеся признаком ранних стадий заживления ран, способны изменять процессы формирования рубцов, длительное время секретуя факторы роста и цитокины, которые влияют на фибробласты, эндотелиальные клетки и воспалительную реакцию [19].

Факторы роста, продуцируемые кератиноцитами.

Кератиноциты секретируют большое количество различных факторов роста: эпидермальный фактор роста (EGF), факторы роста фибробластов (FGF), фактор роста тромбоцитов PDGF [22]. Факторы роста фибробластов, фактор роста фибробластов (FGF2), также известен как

основной фактор роста фибробластов (bFGF), является одним из представителей семейства факторов роста фибробластов млекопитающих, состоящего из 23 членов (на сегодняшний день у человека идентифицировано 22 его разновидности) [23]. Фактор роста фибробластов вовлечен в широкий спектр клеточных и организменных реакций и адаптаций, и патологических реакций, включая эмбриональное развитие, патогенез, онкогенез и восстановление тканей, среди многих других. На клеточном уровне фактор роста фибробластов регулирует такие разнообразные процессы, как дифференциация, метаболизм, самообновление и пролиферация [24].

Существуют четыре разновидности рецепторов, расположенных на клеточной стенке: FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4 [25], с разной степенью аффинности к представителям семейства факторов роста фибробластов [26]. Когда FGF2 вступает в контакт со своим рецептором, взаимодействие опосредуется гепаринсульфатными протеогликанами на поверхности клетки, это вызывает структурные изменения в димерах FGFR, приводящие к увеличению активности внутриклеточной рецепторной тирозинкиназы [27], что приводит к активации множества путей: митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) [28; 29]. Множество комбинаций вариантно-специфичных и изоформ-специфичных взаимодействий FGF / FGFR в сочетании с множеством нисходящих путей передачи сигнала, ответственны за плеiotропию передачи сигналов FGF2. В ряде исследований было продемонстрировано, что он ускоряет образование грануляционной ткани, [30] усиливает ангиогенез [31], способствует митозам фибробластов, проявляет коллагенолитическую активность *in vivo*, что предполагает потенциальную роль в коллагене ремоделирование при заживлении ран. Также в ряде исследований FGF был признан сильным антифибротическим агентом при нанесении на раны как животных, так и людей. Было показано, что его применение снижает трансэпителиальную потерю воды, повышает эластичность рубца, улучшает косметический эффект и предотвращает развитие рубцовой контрактуры и восстанавливает пигментацию после ожога [31]

Ряд исследований демонстрирует, что вышеописанные эффекты достигаются за счет более полноценного восстановления строения и функции рогового слоя эпидермиса рубца [32]. Второй возможный механизм продемонстрировал G. E. Spruon в своем исследовании [30], когда раннее подкожное введение FGF-2 при заживлении послеоперационной раны крыс не влияло на фибробласты раны в течение всего экс-

перимента не оказывало никакого влияния, но значительно ингибировало дифференцировку фибробластов в миофибробласты на 10 и 15 дни после ранения и снижало их количество в последующие сроки. Связано это с тем, что bFGF способен подавлять Smad-опосредованную активацию миофибробластов.

Гипертрофические рубцы. Послеоперационное введение FGF-2 подавляет гипертрофию и расширение рубцов без каких-либо серьезных побочных эффектов. [33-37]. Одним из наиболее распространенных методов лечения является внутриочаговая инъекция триамцинолона, который, как было показано, увеличивает выработку фактора роста фибробластов-2 (FGF-2; основной фактор роста фибробластов) и снижает продукцию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β).) кожными фибробластами человека [38]

Атрофические рубцы. Данные об участии фактора роста фибробластов в формировании, развитии и лечении атрофических рубцов немногочисленны. Существуют публикации, указывающие на единичные случаи экспериментального лечения атрофических рубцов лица с использованием этого фактора роста [39;40]

Эпидермальный фактор роста. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) расположен на внешней поверхности клеточной, в результате рецепции запускается лиганд-индуцированная димеризация и активируется внутренняя протейн-тирозинкиназная активность рецептора, что, в свою очередь, инициирует внутриклеточный сигнальный каскад биохимических реакций [41].

Гипертрофические рубцы. Фосфорилирование EGFR значительно возрастает в гипертрофических рубцах ожогового генез. EGF также контролирует равновесие состава межклеточного матрикса, регулируя систему матричных металлопротеиназ [42]. Кроме того, перекрестное взаимодействие биохимических каскадов EGF с передачей сигналов TGF- β было продемонстрировано в качестве одной из причин прогрессирования гипертрофических рубцов. EGF, обладает двойственным эффектом. С одной стороны, он работает как антагонист TGF- β 1, по отношению к ретракции синтезированного фибробластами коллагена. Этот эффект достигается посредством ослабления высвобождения аутологичного TGF- β 1 [43]. С другой стороны, EGF увеличивает экспрессию рецепторов мембранных рецепторов T β R2, что приводит к интенсификации пути с участием p38 в дермальных фибробластах, что в свою очередь, свидетельствует о потенциальном синергетическом действии EGF и TGF- β при формировании гипертрофических рубцов [44].

Не смотря на неочевидность данных фундаментальных исследований, ряд эмпирических работ, демонстрирует эффективность эпидермального фактора роста в противорубцовой терапии.

Современные знания в значительной степени указывают на положительный терапевтический эффект EGF на ранних этапах заживления ран, по отношению к формированию полноценного рубца. Однако мало что известно о роли EGF на поздней стадии созревания гипертрофических рубцов.

Атрофические рубцы. В ряде пилотных исследований на пациентах продемонстрирован лечебный эффект по отношению к атрофическим рубцам: возникшими в качестве осложнения акне [45;46] и растяжек [47] Однако, механизмы выявляемых эффектов, остаются неизученными.

Фактор роста тромбоцитов

Фактор роста тромбоцитов (PDGF) передает свой сигнал через рецепторы тирозинкиназы PDGF-aR или β bR и последующий каскад киназ (extracellular signal-regulated kinase) [48]. Данный путь может быть активирован внеклеточными сигналами, такими как гормоны, факторы роста, хемокины и нейротрансмиттеры, которые распознаются соответствующими рецепторными тирозинкиназами или рецепторами, ассоциированными с G-белками. PDGF играет ключевую роль во пролиферации и миграции фибробластов, реэпителизации раны, отложении коллагена, ангиогенезе и образование грануляционной ткани в ложе раны [49]. PDGF в норме продуцируется различными типами клеток раны, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги и миоциты гладкой мышечной ткани. Для гладкомышечных клеток, фибробластов и глиальных клеток он выступает в роли митогена, а у нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов он выступает в роли хемоаттрактанта. Таким образом, главная функция PDGF заключается в скорейшем восстановлении целостности кожных покровов при заживлении ран [50]

Гипертрофические рубцы. PDGF выполняет функции не только мощного индуктора адгезии моноцитов и фибробластов, но также стимулирует пролиферацию фибробластов и регулирует синтез коллагена и, таким образом, участвует в развитии гипертрофических рубцов. Было обнаружено, что фибробласты гипертрофического рубца, обладают более высокой реакцией на химический хемотаксис и митогенные эффекты PDGF, чем фибробласты интактной дермы кожи. Кроме того, PDGF значительно возрастает как в эпидермисе, так и в дерме гипертрофических рубцов [51], а также значительно индуцирует

экспрессию гена экспрессирующего циклооксигеназу-2, связанную с воспалительными реакциями в гипертрофических рубцах. Кроме того, есть данные о том, что PDGF активно синтезируется стареющими клетками эндотелия и фибробластами [52], количество которых значительно возрастает при нарушениях формирования рубца, поддерживая хроническое воспаление. Массивный апоптоз миофибробластов обычно происходит после заживления ран и реэпителизации, чтобы предотвратить образование гипертрофических рубцов. Секрета PDGF стареющими клетками способствует торможению апоптоза миофибробластов и сохранению их большого количества на поздних стадиях закрытия раны что сопровождается нарушением синтеза компонентов межклеточного вещества рубца. Данные об эффектах PDGF по отношению к атрофическим рубцам в известной нам литературе отсутствуют

Помимо вышеописанных ростовых факторов кератиноциты синтезируют TGF- β , который контролирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и ускоряет процессы заживления ран [53]. TGF- α , член семейства EGF, способствует миграции и пролиферации кератиноцитов, предполагая его роль в реэпителизации. GM-CSF, полученный из кератиноцитов, стимулирует пролиферацию кератиноцитов *in vivo* и необходим для созревания клеток Лангерганса [22]. Кератиноциты также секретируют VEGF, который способствует ангиогенезу и миграции эндотелиальных клеток, и PDGF, который усиливает пролиферацию фибробластов и продукцию компонентов ECM [54]. Фактор роста нервов (NGF), нейротрофический пептид, может синтезироваться и высвободиться кератиноцитами человека, способствует пролиферации кератиноцитов и увеличивается в псориатических кератиноцитах [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, межклеточные взаимодействия между кератиноцитами и фибробластами, являются одним из ключевых механизмов регуляции заживления ран и формировании рубца. Они включают в себя контактные взаимодействия, основанные на нанотопографии. подлежащей поверхности и паракринные эффекты. Наибольшей синтетической активностью обладают кератиноциты с активированным фенотипом, способные мигрировать в рану и активно синтезировать цитокины. Основными цитокинами, синтезируемыми кератиноцитами, регулирующими процесс формирования рубца являются: эпидермальный фактор роста (EGF), факторы роста фибробластов (FGF), фактор

роста тромбоцитов PDGF. Смещение баланса в их продукции, смещение их продукции относительно фаз заживления раны, или сохранение секреторной активности активированных кератиноцитов ведет к изменению синтетической и пролиферативной активности фибробластов, или к блокировке апоптоза миофибробластов после реэпителизации раны. Результатом является или рост общей клеточности рубца, приводящий к формированию гипертрофического рубца или келлоида, или наоборот, к развитию воспалительных процессов, к снижению клеточности, уменьшению количества сосудов и межклеточного вещества, а также повреждению эластиновых и коллагеновых волокон, формированию фенотип атрофического рубца или стрии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. McGinty S., Siddiqui W. J. Keloid. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Bae S. H., Bae Y. C. Analysis of frequency of use of different scar assessment scales based on the scar condition and treatment method. *Arch Plast Surg.* 2014;41(2):111-5. doi: 10.5999/aps.2014.41.2.111.
3. Dueld J. S., Luper M., Thannickal V. J., Wynn T. A. Host responses in tissue repair and fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:241-76. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-163930 4.
4. Boin F., Chizzolini C. Inflammation and immunity. In: Varga J., Denton C., Wigley F., Allanore Y., Kuwana M., editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management.* New York: Springer. 2017;161-96. doi:10.1007/978-3-319-31407-5_13.
5. Lodyga M., Hinz B. TGF- β —a truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;101:123-39. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.12.010 6.
6. Hinz B., Phan S. H., Thannickal V. J., Prunotto M., Desmouliere A., Varga J., De Wever O., Mareel M., Gabbiani G. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol.* 2012;180:1340-55. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.02.004.
7. Belokhvostova D., Berzanskyte I., Cujba A. M., Jowett G., Marshall L., Pruellner J., Watt F. M. Homeostasis, regeneration and tumour formation in the mammalian epidermis. *Int. J. Dev. Biol.* 2018;62(6-7-8):571-582. doi:10.1387/ijdb.170341fw.
8. Iglina V. A., Sokolovskaya O. A., Morozova S. M., Kuchur O. A., Nikonorova V.

- G., Sharsheeva A., Christop V. V., Vinogradov A. V. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomaterial Science and Engineering*. 2020;6(8):4397-4400. doi 10.1021/acsbomaterials.0c00721.
9. Shaw T. J., Martin P., Wound repair at a glance. *J. Cell Sci*. 2009;122 (18):3209-3213. doi: 10.1242/jcs.031187.
10. Colwell A. S., Longaker M. T., Lorenz H. P. Fetal wound healing *Front. Biosci*. 2003;8:1240-1248. doi:10.2741/1183.
11. Headon D. Reversing stratification during wound healing, *Nat. Cell Biol*. 2017;19(6):595-597. doi:10.1038/ncb3545.
12. Demarchez M., Sengel P., Prunieras M. Wound healing of human skin transplanted onto the nude mouse. I. An immunohistological study of the reepithelialization process. *Dev. Biol*. 1986;113(1):90-96. doi:10.1016/0012-1606(86)90110-7.
13. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M. S., Brem H., Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):585-601. doi:10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x.
14. Wong P., Coulombe P. A., Loss of keratin 6 (K6) proteins reveals a function for intermediate filaments during wound repair, *J. Cell Biol*. 2003;163(2) 327-337. doi: 10.1083/jcb.200305032.
15. Paladini R. D., Takahashi K., Bravo N. S., Coulombe P. A. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J. Cell Biol*. 1996;132(3):381-397. doi: 10.1083/jcb.132.3.381.
16. Nickoloff B. J., Turka L. A. Keratinocytes key immunocytes of the integument. *Am. J. Pathol*. 1993;143(2):325-331.
17. Jiang C. K., Flanagan S., Ohtsuki M., Shuai K., Freedberg I. M., Blumenberg M. Disease-activated transcription factor: allergic reactions in human skin cause nuclear transcription of STAT-91 and induce synthesis of keratin K17. *Mol. Cell. Biol*. 1994;14 (7) 4759-4769. doi: 10.1128/mcb.14.7.4759-4769.
18. Michopoulou A., Rousselle P. How do epidermal matrix metalloproteinases support re-epithelialization during skin healing? *Eur. J. Dermatol*. 2015;25: 33-42. doi: 10.1684/ejd.2015.2553.
19. Machesney M., Tidman N., Waseem A., Kirby L., Leigh I. Activated keratinocytes in the epidermis of hypertrophic scars. *Am J Pathol*. 1998;152(5):1133-41.
20. Andriessen M. P., Niessen F. B., Van de Kerkhof P. C., Schalkwijk J. Hypertrophic scarring is associated with epidermal abnormalities: an immunohistochemical study. *J Pathol*. 1998;186(2):192-200. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(1998100)186:2<192::AID-PATH163>3.0.CO;2-X.
21. He X. J., Han C. M., Peng J. P. A study of the abnormalities of human epiderm in keloids and hypertrophic scars. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2004;42(14):845-8. Chinese.
22. Feliciani C., Gupta A. K., Sauder D. N. Keratinocytes and cytokine/growth factors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1996;7(4):300-18. doi: 10.1177/10454411960070040101.
23. Dolivo D. M., Larson S. A., Dominko T. Fibroblast Growth Factor 2 as an Antifibrotic: Antagonism of Myofibroblast Differentiation and Suppression of Pro-Fibrotic Gene Expression. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2017;38: 49-58. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.09.003.
24. Ornitz D. M., Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *WIREs Dev Biol*. 2015;4(3):215-266. doi: 10.1002/wdev.176.
25. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(2):116-29. doi: 10.1038/nrc2780.
26. Ornitz D. M., Xu J., Colvin J. S., McEwen D. G., MacArthur C. A., Coulier F., Gao G., Goldfarb M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(25):15292-15297. doi: 10.1074/jbc.271.25.15292.
27. Sarabipour S., Hristova K. Mechanism of FGF receptor dimerization and activation. *Nat Commun*. 2016;7:10262. doi: 10.1038/ncomms10262.
28. Ahn H. J., Lee W. J., Kwack K., Kwon Y. D. FGF2 stimulates the proliferation of human mesenchymal stem cells through the transient activation of JNK signaling. *FEBS Lett*. 2009;583(17):2922-6. doi: 10.1016/j.febslet.2009.07.056.
29. Maher P. p38 mitogen-activated protein kinase activation is required for fibroblast growth factor-2-stimulated cell proliferation but not differentiation. *J Biol Chem*. 1999; 274(25):17491-8. doi: 10.1074/jbc.274.25.17491.
30. Spyrou G. E., Naylor I. L. The effect of basic fibroblast growth factor on scarring. *British Journal of Plastic Surgery*. 2002; 55(4):275-282 doi: 10.1054/bjps.2002.3831.
31. Hayashida K., Fujioka M., Morooka S., Saijo H., Akita S. Effectiveness of basic fibroblast growth factor for pediatric hand burns. *J Tissue Viability*. 2016;25(4):220-224. doi: 10.1016/j.jtv.2016.06.007.
32. Hayashida K., Akita S. Quality of pediatric second-degree burn wound scars following the

- application of basic fibroblast growth factor: results of a randomized, controlled pilot study. *Ostomy Wound Manage.* 2012;58(8):32-6.
33. Mustoe T. A., Tae Ahn S., Tarpley J. E., Pierce G. F. Role of hypoxia in growth factor responses: differential effects of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in an ischemic wound model. *Wound Repair Regen.* 1994;2(4):277-83. doi: 10.1046/j.1524-475X.1994.20408.x.
34. Pierce G. F., Tarpley J. E., Yanagihara D., Mustoe T. A., Fox G. M., Thomason A. Platelet-derived growth factor (BB homodimer), transforming growth factor-beta 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing. Neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol.* 1992;140(6):1375-88.
35. Shi H. X., Lin C., Lin B. B., Wang Z. G., Zhang H. Y., Wu F. Z., Cheng Y., Xiang L. J., Guo D. J., Luo X., Zhang G. Y., Fu X. B., Bellusci S., Li X. K., Xiao J. The anti-scar effects of basic fibroblast growth factor on the wound repair in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2013;8(4):e59966. doi: 10.1371/journal.pone.0059966.
36. Nunes Q. M., Li Y., Sun C., Kinnunen T. K., Fernig D. G. Fibroblast growth factors as tissue repair and regeneration therapeutics. *PeerJ.* 2016;4:e1535. doi: 10.7717/peerj.1535.
37. Cushing M. C., Mariner P. D., Liao J. T., Sims E. A., Anseth K. S. Fibroblast growth factor represses Smad-mediated myofibroblast activation in aortic valvular interstitial cells. *FASEB J.* 2008;22(6):1769-77. doi: 10.1096/fj.07-087627.
38. Carroll L. A., Hanasono M. M., Mikulec A. A., Kita M., Koch R. J. Triamcinolone stimulates bFGF production and inhibits TGF-beta1 production by human dermal fibroblasts. *Dermatol Surg.* 2002;28(8):704-9. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02012.x.
39. Kurokawa I. Non-surgical treatment with basic fibroblast growth factor for atrophic scars in acne vulgaris. *J Dermatol.* 2018;45(9):e238-e239. doi: 10.1111/1346-8138.14292.
40. Han Y., Liu J. [Autologous free fat particle grafting combined with bFGF to repair facial depression]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2008;22(3):339-42. Chinese.
41. Hardwicke J., Schmaljohann D., Boyce D., Thomas D. Epidermal growth factor therapy and wound healing--past, present and future perspectives. *Surgeon.* 2008;6(3):172-7. doi: 10.1016/s1479-666x(08)80114-x.
42. Park C. H., Chung J. H. Epidermal growth factor-induced matrix metalloproteinase-1 expression is negatively regulated by p38 MAPK in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2011;64(2):134-41. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.07.002.
43. Park J. W., Hwang S. R., Yoon I. S. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules.* 2017;22(8):1259. doi: 10.3390/molecules22081259.
44. Yamane K., Asano Y., Tamaki K., Ihn H. Epidermal growth factor up-regulates transforming growth factor-beta receptor type II in human dermal fibroblasts via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;352(1):69-77. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.148.
45. Stoddard M. A., Herrmann J., Moy L., Moy R. Improvement of Atrophic Acne Scars in Skin of Color Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(4):322-326.
46. Seidel R., Moy R. L. Improvement in Atrophic Acne Scars Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(9):1005-10.
47. Disphanurat W., Kaewkes A., Suthiwartnarueput W. Comparison between topical recombinant human epidermal growth factor and Aloe vera gel in combination with ablative fractional carbon dioxide laser as treatment for striae alba: A randomized double-blind trial. *Lasers Surg Med.* 2020;52(2):166-175. doi: 10.1002/lsm.23052.
48. Kaltalioglu K, Coskun-Cevher S. A bioactive molecule in a complex wound healing process: platelet-derived growth factor. *Int J Dermatol.* 2015;54(8):972-7. doi: 10.1111/ijd.12731.
49. McGary E. C., Weber K., Mills L., Doucet M., Lewis V., Lev D. C., Fidler I. J., Bar-Eli M. Inhibition of platelet-derived growth factor-mediated proliferation of osteosarcoma cells by the novel tyrosine kinase inhibitor STI571. *Clin Cancer Res.* 2002;8(11):3584-91.
50. Thapa R. K., Margolis D. J., Kiick K. L., Sullivan M. O. Enhanced wound healing via collagen-turnover-driven transfer of PDGF-BB gene in a murine wound model. *ACS Appl Bio Mater.* 2020;3(6):3500-3517. doi: 10.1021/acsabm.9b01147.
51. Niessen F. B., Andriessen M. P., Schalkwijk J., Visser L., Timens W. Keratinocyte-derived growth factors play a role in the formation of hypertrophic scars. *J Pathol.* 2001;194(2):207-16. doi: 10.1002/path.853.
52. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):526-37. doi: 10.1038/sj.jid.5700613.

53. Coondoo A. Cytokines in dermatology - a basic overview. *Indian J Dermatol.* 2011;56(4):368-74. doi: 10.4103/0019-5154.84717.
54. Santoro M. M., Gaudino G. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Exp Cell Res.* 2005;304(1):274-86. doi: 10.1016/j.yexcr.2004.10.033.
55. Raychaudhuri S. P., Jiang W. Y., Farber E. M. Psoriatic keratinocytes express high levels of nerve growth factor. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(2):84-6. doi: 10.1080/000155598433368.
- ### REFERENCES
1. McGinty S., Siddiqui W. J. *Keloid. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*
 2. Bae S. H., Bae Y. C. Analysis of frequency of use of different scar assessment scales based on the scar condition and treatment method. *Arch Plast Surg.* 2014;41(2):111-5. doi: 10.5999/aps.2014.41.2.111.
 3. Dueld J. S., Luper M., Thannickal V. J., Wynn T. A. Host responses in tissue repair and fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:241-76. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-163930 4.
 4. Boin F., Chizzolini C. Inflammation and immunity. In: Varga J., Denton C., Wigley F., Allanore Y., Kuwana M., editors. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management.* New York: Springer. 2017;161-96. doi:10.1007/978-3-319-31407-5_13.
 5. Lodyga M., Hinz B. TGF- β —a truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;101:123-39. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.12.010 6.
 6. Hinz B., Phan S. H., Thannickal V. J., Prunotto M., Desmouliere A., Varga J., De Wever O., Mareel M., Gabbiani G. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol.* 2012;180:1340-55. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.02.004.
 7. Belokhvostova D., Berzanskyte I., Cujba A. M., Jowett G., Marshall L., Pruessler J., Watt F. M. Homeostasis, regeneration and tumour formation in the mammalian epidermis. *Int. J. Dev. Biol.* 2018;62(6-7-8):571-582. doi:10.1387/ijdb.170341fw.
 8. Iglın V. A., Sokolovskaya O. A., Morozova S. M., Kuchur O. A., Nikonorova V. G., Sharsheeva A., Chrishtop V. V., Vinogradov A. V. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells. *ACS Biomaterial Science and Engineering.* 2020;6(8):4397-4400. doi 10.1021/acsbomaterials.0c00721.
 9. Shaw T. J., Martin P., Wound repair at a glance. *J. Cell Sci.* 2009;122 (18):3209-3213. doi: 10.1242/jcs.031187.
 10. Colwell A. S., Longaker M. T., Lorenz H. P. Fetal wound healing *Front. Biosci.* 2003;8:1240-1248. doi:10.2741/1183.
 11. Headon D. Reversing stratification during wound healing, *Nat. Cell Biol.* 2017;19(6):595-597. doi:10.1038/ncb3545.
 12. Demarchez M., Sengel P., Prunieras M. Wound healing of human skin transplanted onto the nude mouse. I. An immunohistological study of the reepithelialization process. *Dev. Biol.* 1986;113(1):90-96. doi:10.1016/0012-1606(86)90110-7.
 13. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M. S., Brem H., Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):585-601. doi:10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x.
 14. Wong P., Coulombe P. A., Loss of keratin 6 (K6) proteins reveals a function for intermediate filaments during wound repair, *J. Cell Biol.* 2003;163(2) 327-337. doi: 10.1083/jcb.200305032.
 15. Paladini R. D., Takahashi K., Bravo N. S., Coulombe P. A. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16. *J. Cell Biol.* 1996;132(3):381-397. doi: 10.1083/jcb.132.3.381.
 16. Nickoloff B. J., Turka L. A. Keratinocytes key immunocytes of the integument. *Am. J. Pathol.* 1993;143(2):325-331.
 17. Jiang C. K., Flanagan S., Ohtsuki M., Shuai K., Freedberg I. M., Blumenberg M. Disease-activated transcription factor: allergic reactions in human skin cause nuclear transcription of STAT-91 and induce synthesis of keratin K17. *Mol. Cell. Biol.* 1994;14 (7) 4759-4769. doi: 10.1128/mcb.14.7.4759-4769.
 18. Michopoulou A., Rousselle P. How do epidermal matrix metalloproteinases support re-epithelialization during skin healing? *Eur. J. Dermatol.* 2015;25: 33-42. doi: 10.1684/ejd.2015.2553.
 19. Machesney M., Tidman N., Waseem A., Kirby L., Leigh I. Activated keratinocytes in the epidermis of hypertrophic scars. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1133-41.
 20. Andriessen M. P., Niessen F. B., Van de Kerkhof P. C., Schalkwijk J. Hypertrophic scarring is associated with epidermal abnormalities: an immunohistochemical study. *J Pathol.* 1998;186(2):192-200. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(1998100)186:2<192::AID-PATH163>3.0.CO;2-X.

21. He X. J., Han C. M., Peng J. P. A study of the abnormalities of human epiderm in keloids and hypertrophic scars. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2004;42(14):845-8. Chinese.
22. Feliciani C., Gupta A. K., Sauder D. N. Keratinocytes and cytokine/growth factors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1996;7(4):300-18. doi: 10.1177/10454411960070040101.
23. Dolivo D. M., Larson S. A., Dominko T. Fibroblast Growth Factor 2 as an Antifibrotic: Antagonism of Myofibroblast Differentiation and Suppression of Pro-Fibrotic Gene Expression. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2017;38:49-58. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.09.003.
24. Ornitz D. M., Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *WIREs Dev Biol*. 2015;4(3):215-266. doi: 10.1002/wdev.176.
25. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(2):116-29. doi: 10.1038/nrc2780.
26. Ornitz D. M., Xu J., Colvin J. S., McEwen D. G., MacArthur C. A., Coulier F., Gao G., Goldfarb M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(25):15292-15297. doi: 10.1074/jbc.271.25.15292.
27. Sarabipour S., Hristova K. Mechanism of FGF receptor dimerization and activation. *Nat Commun*. 2016;7:10262. doi: 10.1038/ncomms10262.
28. Ahn H. J., Lee W. J., Kwack K., Kwon Y. D. FGF2 stimulates the proliferation of human mesenchymal stem cells through the transient activation of JNK signaling. *FEBS Lett*. 2009;583(17):2922-6. doi: 10.1016/j.febslet.2009.07.056.
29. Maher P. p38 mitogen-activated protein kinase activation is required for fibroblast growth factor-2-stimulated cell proliferation but not differentiation. *J Biol Chem*. 1999; 274(25):17491-8. doi: 10.1074/jbc.274.25.17491.
30. Spyrou G. E., Naylor I. L. The effect of basic fibroblast growth factor on scarring. *British Journal of Plastic Surgery*. 2002; 55(4):275-282 doi: 10.1054/bjps.2002.3831.
31. Hayashida K., Fujioka M., Morooka S., Saijo H., Akita S. Effectiveness of basic fibroblast growth factor for pediatric hand burns. *J Tissue Viability*. 2016;25(4):220-224. doi: 10.1016/j.jtv.2016.06.007.
32. Hayashida K., Akita S. Quality of pediatric second-degree burn wound scars following the application of basic fibroblast growth factor: results of a randomized, controlled pilot study. *Ostomy Wound Manage*. 2012;58(8):32-6.
33. Mustoe T. A., Tae Ahn S., Tarpley J. E., Pierce G. F. Role of hypoxia in growth factor responses: differential effects of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in an ischemic wound model. *Wound Repair Regen*. 1994;2(4):277-83. doi: 10.1046/j.1524-475X.1994.20408.x.
34. Pierce G. F., Tarpley J. E., Yanagihara D., Mustoe T. A., Fox G. M., Thomason A. Platelet-derived growth factor (BB homodimer), transforming growth factor-beta 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing. Neovessel and matrix formation and cessation of repair. *Am J Pathol*. 1992;140(6):1375-88.
35. Shi H. X., Lin C., Lin B. B., Wang Z. G., Zhang H. Y., Wu F. Z., Cheng Y., Xiang L. J., Guo D. J., Luo X., Zhang G. Y., Fu X. B., Bellusci S., Li X. K., Xiao J. The anti-scar effects of basic fibroblast growth factor on the wound repair in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2013;8(4):e59966. doi: 10.1371/journal.pone.0059966.
36. Nunes Q. M., Li Y., Sun C., Kinnunen T. K., Fernig D. G. Fibroblast growth factors as tissue repair and regeneration therapeutics. *PeerJ*. 2016;4:e1535. doi: 10.7717/peerj.1535.
37. Cushing M. C., Mariner P. D., Liao J. T., Sims E. A., Anseth K. S. Fibroblast growth factor represses Smad-mediated myofibroblast activation in aortic valvular interstitial cells. *FASEB J*. 2008;22(6):1769-77. doi: 10.1096/fj.07-087627.
38. Carroll L. A., Hanasono M. M., Mikulec A. A., Kita M., Koch R. J. Triamcinolone stimulates bFGF production and inhibits TGF-beta1 production by human dermal fibroblasts. *Dermatol Surg*. 2002;28(8):704-9. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.02012.x.
39. Kurokawa I. Non-surgical treatment with basic fibroblast growth factor for atrophic scars in acne vulgaris. *J Dermatol*. 2018;45(9):e238-e239. doi: 10.1111/1346-8138.14292.
40. Han Y., Liu J. [Autologous free fat particle grafting combined with bFGF to repair facial depression]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2008;22(3):339-42. Chinese.
41. Hardwicke J., Schmaljohann D., Boyce D., Thomas D. Epidermal growth factor therapy and wound healing--past, present and future perspectives. *Surgeon*. 2008;6(3):172-7. doi: 10.1016/s1479-666x(08)80114-x.
42. Park C. H., Chung J. H. Epidermal growth factor-induced matrix metalloproteinase-1 expression is negatively regulated by p38 MAPK in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2011;64(2):134-41. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.07.002.
43. Park J. W., Hwang S. R., Yoon I. S. Advanced Growth Factor Delivery Systems in Wound Management and Skin Regeneration. *Molecules*. 2017;22(8):1259. doi: 10.3390/molecules22081259.
44. Yamane K., Asano Y., Tamaki K., Ihn H. Epidermal growth factor up-regulates transforming

- growth factor-beta receptor type II in human dermal fibroblasts via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;352(1):69-77. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.148.
45. Stoddard M. A., Herrmann J., Moy L., Moy R. Improvement of Atrophic Acne Scars in Skin of Color Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(4):322-326.
46. Seidel R., Moy R. L. Improvement in Atrophic Acne Scars Using Topical Synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) Serum: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(9):1005-10.
47. Disphanurat W., Kaewkes A., Suthiwartnarueput W. Comparison between topical recombinant human epidermal growth factor and Aloe vera gel in combination with ablative fractional carbon dioxide laser as treatment for striae alba: A randomized double-blind trial. *Lasers Surg Med.* 2020;52(2):166-175. doi: 10.1002/lsm.23052.
48. Kaltalioglu K, Coskun-Cevher S. A bioactive molecule in a complex wound healing process: platelet-derived growth factor. *Int J Dermatol.* 2015;54(8):972-7. doi: 10.1111/ijd.12731.
49. McGary E. C., Weber K., Mills L., Doucet M., Lewis V., Lev D. C., Fidler I. J., Bar-Eli M. Inhibition of platelet-derived growth factor-mediated proliferation of osteosarcoma cells by the novel tyrosine kinase inhibitor STI571. *Clin Cancer Res.* 2002;8(11):3584-91.
50. Thapa R. K., Margolis D. J., Kiick K. L., Sullivan M. O. Enhanced wound healing via collagen-turnover-driven transfer of PDGF-BB gene in a murine wound model. *ACS Appl Bio Mater.* 2020;3(6):3500-3517. doi: 10.1021/acsbm.9b01147.
51. Niessen F. B., Andriessen M. P., Schalkwijk J., Visser L., Timens W. Keratinocyte-derived growth factors play a role in the formation of hypertrophic scars. *J Pathol.* 2001;194(2):207-16. doi: 10.1002/path.853.
52. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):526-37. doi: 10.1038/sj.jid.5700613.
53. Coondoo A. Cytokines in dermatology - a basic overview. *Indian J Dermatol.* 2011;56(4):368-74. doi: 10.4103/0019-5154.84717.
54. Santoro M. M., Gaudino G. Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Exp Cell Res.* 2005;304(1):274-86. doi: 10.1016/j.yexcr.2004.10.033.
55. Raychaudhuri S. P., Jiang W. Y., Farber E. M. Psoriatic keratinocytes express high levels of nerve growth factor. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(2):84-6. doi: 10.1080/000155598433368.