



ИСТОЩАЮЩАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА ВЫЗЫВАЕТ МНОГОКРАТНОЕ ПОВЫШЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНА *HMGB1* В ЛИМФОЦИТАХ МИНИ-ПИГОВ

**В.Н. Каркищенко, И.А. Помыткин, Н.В. Петрова*, Н.В. Станкова, О.В. Алимкина,
Ю.В. Фокин, А.М. Зубалий, Н.А. Ларюшина, И.А. Васильева**

*ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1*

Впервые показано, что истощающая физическая нагрузка вызывает кратковременное многократное повышение транскрипции гена *HMGB1* в клетках лейкоцитарной фракции крови (лимфоцитах) мини-пигов и статистически значимое повышение уровня лейкоцитов при неизменности других морфологических параметров крови за счёт увеличения числа нейтрофилов в постнагрузочном периоде (до 6 ч включительно). Нейтрофилы могут рассматриваться в качестве маркера для изучения влияния предельной физической нагрузки на процессы, связанные с восстановлением, и как потенциальный повреждающий фактор. Лимфоциты, предположительно, являются источником *HMGB1* при кратковременной истощающей физической нагрузке, а выявленное повышение транскрипции гена *HMGB1* носит компенсаторный характер и направлено на восстановление пула лимфоцитарного белка *HMGB1* в постнагрузочном периоде. *HMGB1* лейкоцитов может играть роль повреждающего фактора или фактора регенерации в зависимости от вида и продолжительности физической нагрузки, учитывая его особую роль в ускорении формирования новых мышечных волокон, увеличении их размера и васкуляризации мышечной ткани.

Ключевые слова: *HMGB1*, ген, белок, лейкоциты, лимфоциты, нейтрофилы, физическая нагрузка, истощение, восстановление, мини-пиги

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В., Станкова Н.В., Алимкина О.В., Фокин Ю.В., Зубалий А.М., Ларюшина Н.А., Васильева И.А. Истощающая физическая нагрузка вызывает многократное повышение транскрипции гена *HMGB1* в лимфоцитах мини-пигов. *Биомедицина*. 2022;18(1):22–31. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-1-22-31>

Поступила 11.10.2021

Принята после доработки 03.02.2022

Опубликована 10.03.2022

EXHAUSTING PHYSICAL EXERCISE CAUSES A MULTIPLE INCREASE IN THE TRANSCRIPTION OF *HMGB1* GENE IN MINI PIGS' LYMPHOCYTES

**Vladislav N. Karkischenko, Igor A. Pomytkin, Nataliya V. Petrova*, Nataliia V. Stankova,
Oksana V. Alimkina, Yuriy V. Fokin, Anastasiya M. Zubaliy,
Nadezhda A. Laryushina, Irina A. Vasil'eva**

*Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1*

It is shown for the first time that debilitating physical activity causes a short-term multiple increase in the transcription of the *HMGB1* gene in the cells of the leukocyte blood fraction (lymphocytes) of mini pigs and a statistically significant increase in the level of leukocytes. At the same time, other morphological

parameters of the blood remain unchanged due to an increase in the number of neutrophils in the post-exercise period (up to 6 hours inclusive). Neutrophils can be considered both as a marker for investigating the effect of limiting physical activity on the processes associated with recovery and as a potential damaging factor. Lymphocytes are presumably the source of HMGB1 during short-term debilitating physical activity. The revealed increase in *HMGB1* gene transcription is of a compensatory nature and is aimed at restoring the HMGB1 lymphocytic protein pool in the post-exercise period. Leukocyte HMGB1 can play the role of a damaging factor or a regeneration factor depending on the type and duration of physical activity, given its specific role in accelerating the formation of new muscle fibers, increasing their size and vascularization of muscle tissue.

Keywords: gene, protein, leukocytes, lymphocytes, neutrophils, exercise, exhaustion, recovery, mini pigs

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Petrova N.V., Stankova N.V., Alimkina O.V., Fokin Yu.V., Zubaliy A.M., Laryushina N.A., Vasil'eva I.A. Exhausting Physical Exercise Causes a Multiple Increase in the Transcription of HMGB1 Gene in Mini Pigs' Lymphocytes. *Journal Biomed.* 2022;18(1):22–31. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-1-22-31>

Submitted 11.10.2021

Revised 03.02.2022

Published 10.03.2022

Введение

Блок бокс 1 группы высокой подвижности (HMGB1, high mobility group box 1) представляет собой консервативную последовательность из 215-ти аминокислот, 40 из которых составляют остатки лизина. Поэтому при физиологических условиях HMGB1 является поликатионом, способным образовывать комплексы с нуклеиновыми кислотами. HMGB1 преимущественно локализован в ядре, где он действует как шаперон ДНК и участвует в регуляции ключевых событий, таких как образование комплексов с ДНК, изгибание ДНК, стабилизация нуклеосом, репликация ДНК, восстановление повреждённой ДНК и транскрипция генов. Однако в результате пост-трансляционных модификаций HMGB1, таких как ацетилирование, фосфорилирование и метилирование, ядерный HMGB1 может переходить в цитоплазму и далее во внеклеточное пространство, где он проявляет свойства цитокина, обладая способностью связываться с рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE), толл-подобным рецептором 4 (TLR4), а также ещё с десятком других рецепторов в со-

ставе комплексов с третьими партнёрами. В целом биологические функции HMGB1 разнообразны и зависят от множества факторов, включая природу пост-трансляционных модификаций, окислительно-восстановительное состояние, клеточную или внеклеточную локализацию, а также кооперацию с другими молекулами [13].

Интерес к внеклеточному HMGB1 в медицине обусловлен тем, что окислительная модификация HMGB1 (дисульфид) играет роль ключевого провоспалительного фактора, который активирует TLR4 и утяжеляет течение ряда заболеваний, включая инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, заболевания лёгких и сердечно-сосудистой системы, а также альтерации, вызванные травмой, инсультом или ишемией-реперфузией [13, 18].

В то же время внеклеточный HMGB1 в восстановленном состоянии (дитиол) участвует в процессах регенерации тканей, в частности скелетной мускулатуры и костей скелета. Воздействуя на рецептор RAGE на поверхности миобластов, HMGB1 усиливает и поддерживает дифференцировку миобластов и формирование мышечных

трубок как на стадии развития мускулатуры, так и при восстановлении мышечных альтераций [8, 9, 15, 16]. В составе комплекса с CXCL12 выделяющийся при травме и переломах HMGB1 дитиол ускоряет регенерацию мышц, скелета, печени и др. тканей, опосредованную CXCR4-рецептором [14, 17]. Тромбоцитарный HMGB1 ускоряет регенерацию повреждённых сухожилий [20]. Особую роль в процессах регенерации мышц играет HMGB1 лейкоцитов, который необходим для ускорения формирования новых мышечных волокон, увеличения их размера, а также разрастания (sprouting) сосудов в мышечной ткани, как было показано в экспериментах на линии мышей, нокаутных по лейкоцитарному HMGB1 [7].

В ряде исследований было показано, что интенсивные физические упражнения могут сопровождаться повышением концентрации внеклеточного HMGB1 в крови, и этот процесс зависит от типа нагрузки [4, 5, 21]. В «пионерской» работе о связи HMGB1 и физических упражнений уровень HMGB1 в плазме спортсменов (n=9) сохранялся близким к норме при умеренной нагрузке на беговой дорожке, но быстро (в течение нескольких минут) повышался в среднем более чем в три раза при получении кратковременной истощающей физической нагрузки и также быстро возвращался к норме после снятия нагрузки [4]. Уровень HMGB1 в крови непрофессиональных бегунов на марафонскую (n=34) и полумарафонскую (n=36) дистанции повышался в 1,5 и 2,3 раза соответственно сразу после забега и возвращался к исходным значениям через 2–7 дней после окончания забега [5]. В противовес этим результатам средний уровень HMGB1 в плазме не менялся у спортсменов, участвовавших в длительной велосипедной гонке (Париж–Брест–Париж, 1200 км; n=11), или у спортсменов, выполнявших 100 падений до вертикального прыжка (DVJ; n=10), при том, что у этих спортсменов наблюдались статистиче-

ски значимые изменения уровней креатинкиназы. Это противоречие, по мнению самих авторов исследования [3], могло быть следствием технической ошибки измерений HMGB1 в крови [3, 12].

Низкоинтенсивная регулярная физическая нагрузка, напротив, может снижать хронически повышенные уровни HMGB1 в крови в периоде после острого инфаркта миокарда [10] и при некоторых заболеваниях, таких как рак молочной железы [11].

О функциях HMGB1, выделяющегося в результате физической нагрузки, известно мало, причём рассматривается только его повреждающее действие. Как было показано в исследовании на линии мышей C57Bl/6, выделение HMGB1 в матрице сухожилия после интенсивной физической нагрузки на беговой дорожке может опосредовать развитие тендинопатии, воспалительного заболевания сухожилий [21]. Механизм повреждающего действия внеклеточного HMGB1 связан с дозозависимой активацией воспалительной реакции в клетках и тканях сухожилий, что наблюдалось при введении экзогенного HMGB1 без физической нагрузки или в сочетании с физической нагрузкой на беговой дорожке [19].

Об источниках внеклеточного HMGB1, выделяющегося при истощающей физической нагрузке, практически ничего неизвестно. Есть только не подтверждённое пока предположение, что такими источниками могут служить работающие клетки скелетной мускулатуры (миоциты), а также иммунные клетки, взаимодействующие с работающей мышцей [12]. Хотя известен сам факт повышения уровней белка HMGB1 в крови при физических нагрузках, в литературе не имеется каких-либо данных о влиянии этих нагрузок на транскрипцию гена HMGB1 в органах и тканях, в т. ч. в лейкоцитах, которые играют особую роль в формировании мышечного волокна, а также прорастание сосудов в скелетную мышцу и адаптацию к гипоксии [7].

Целью работы было изучение изменений клеточного состава крови во времени, а также экспрессии гена *HMGB1* в лимфоцитах крови мини-пигов под влиянием предельных истошающих физических нагрузок («работа до отказа»).

Материалы и методы

Животные

Использованы мини-пиги светлогорской популяции, самцы в возрасте 4–6 мес. со средней массой тела $15,6 \pm 0,9$ кг ($n=8$), выведенные в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл., Красногорский р-н). Животные содержались в одном помещении, в групповых станках по 4 особи, с оптимальными параметрами микроклимата и освещения для содержания крупных лабораторных животных. Использовался стандартный тип кормления — полнорационный комбикорм СК-8 (норма — 320 г/сут на голову), поение без ограничений. В день проведения теста животных не кормили, доступ к воде не ограничивали. Исследования проводились в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», а также Директивой ЕС 2010/63/ЕС о защите животных, используемых в научных целях. Все эксперименты одобрены биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Тест бега мини-пигов на treadбане до отказа

Тест производился с использованием беговой дорожки для животных типа Pet Treadmill wikiRUN № 3 с защитной сеткой (Россия), адаптированной для мини-пигов. Тест до отказа подразумевает под собой интенсивность нагрузки 95–100% от максимальной. Этот показатель был рассчитан на основе определения физической работоспособности мини-пигов [1]. Животные в группе имели одинаковый уровень работоспособности — 4,05 км/ч. Таким образом, скорость движения беговой дорожки во время тестирования до отказа для всех

животных в группе составила 5,13 км/ч. Регистрируемый показатель — время бега [2]. Тестирование проводили утром в специальном проветриваемом помещении при температуре 20°C.

Анализ крови

Забор венозной крови для гематологии и анализа ПЦР проводился из крапильной полый вены. Общий анализ крови проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-3600.

Выделение лимфоцитов

Фракцию лимфоцитов выделяли из полученных образцов крови центрифугированием с использованием фиколл-урографина (плотность — 1,077 г/мл) [6].

Выделение РНК

Для выделения тотальной РНК из биоматериала (лимфоцитов) были использованы наборы «РНК-Экстрэн» («Синтол», Россия) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Для получения комплементарной ДНК (кДНК) были использованы наборы «Реверта-Л» («АмплиСенс», Россия). Для определения морфологических параметров крови изготавливались мазки на предметном стекле, окрашивание осуществлялось с помощью краски Leukodif 200 («Erba Lachema», Чехия), микроскопирование производилось на микроскопе МТ4300L («Meiji Techno», Япония).

ПЦР в реальном времени

Анализ ПЦР производили на матрице ДНК, полученной в результате обратной транскрипции одноцепочечной РНК в кДНК. Синтез первой цепи кДНК проводили согласно инструкции «Комплект реагентов для получения кДНК на матрице РНК «РЕВЕРТА-Л» при 37°C — 30 мин в течение одного цикла. Исследование экспрессии гена *HMGB1* в исследуемых пробах производилось с помощью детектирующего амплификатора CFX-96 («BioRad», США) с использованием специфических праймеров и флуоресцентных зондов, указанных в табл. 1. В качестве референсного

гена был выбран ген «домашнего хозяйства» *GAPDH*. Результаты представлены как среднее ± ошибка среднего транскрип-

ции гена *HMGB1* в указанный момент времени до и после нагрузки относительно транскрипции этого же гена до нагрузки.

Таблица 1. Олигонуклеотидные праймеры и зонды ПЦР-системы для детекции гена *HMGB1*
Table 1. Oligonucleotide primers and PCR probes used for detecting *HMGB1* gene

Праймер/зонд	Олигонуклеотидная последовательность
<i>HMGB1</i> sus F	TGAAGAGGATGAGGAGGAGG
<i>HMGB1</i> sus R	CCACCAGGACAGGGCTATCT
<i>HMGB1</i> sus	ROX-AGGATGAGGAGGAAGAAGAAGATGA-BHQ ₂

Статистическая обработка

Данные представлены как среднее ± ошибка среднего. Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. Статистическую значимость определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (one-way RM ANOVA) с последующим тестом Даннетта (Dunnnett's test) или критерия Фридмана (Friedman) с последующим тестом Даннетта для множественного сравнения различий между группами. Силу линейной взаимосвязи между переменными оценивали с использованием линейного коэффициента корреляции Пирсона (Pearson's r). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные анализировали с использованием программного обеспечения Prism («GraphPad», США).

Результаты исследований

Индивидуальные показатели физической нагрузки для каждой особи ($n=8$) представлены в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что одно животное не справилось с заданной нагрузкой, скорость пришлось снизить и тест остановить. Результат учитывался по полученным данным.

Физическая нагрузка привела к статистически значимым изменениям общего уровня лейкоцитов в крови в постнагрузочном периоде (табл. 3; рис. 1А). Кроме того, наблюдалось кратковременное статистически значимое повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) на 60-й мин постнагрузочного периода (табл. 3).

Анализ лейкоцитарной фракции показал, что физическая нагрузка по-разному влияет на нейтрофилы и лимфоциты, со-

Таблица 2. Индивидуальные показатели физической нагрузки
Table 2. Individual indicators of physical activity

№ животного	Масса тела, кг	Показатели бега	
		Скорость, км/ч	Продолжительность, мин
1	16,99	3	7
2	17,25	5,13	10
3	18,20	5,13	24
4	18,59	5,13	27
5	12,30	5,13	26
6	13,09	5,13	26
7	14,30	5,13	25
8	14,00	5,13	10

Таблица 3. Клеточный состав крови до и после физической нагрузки
Table 3. Cellular blood composition before and after exercise

Параметры	До нагрузки	После нагрузки			
		0 мин	30 мин	60 мин	360 мин
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	11,8±1,1	13,5±1,3	17,1±1,1****	18,3±0,9****	16,8±0,9****
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	477,0±16,7	471,6±24,3	473,3±21,3	482,3±23,3	373,9±17,4
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	7,9±0,3	7,7±0,2	7,5±0,2	7,6±0,2	7,5±0,2
Гемоглобин, г/л	142,6±5,0	138,6±4,3	135,9±5,1	138,5±3,7	137,4±3,9
Гематокрит, %	42,5±1,7	40,5±1,4	39,4±1,5	40,4±1,3	40,3±1,2
СОЭ	1,6±0,4	2,6±1,4	2,0±0,7	7,5±2,4*	3,1±0,6

Примечание: * — статистически значимое отличие от значений до нагрузки при $p < 0,05$;

**** — статистически значимое отличие от значений до нагрузки при $p < 0,0001$.

Note: * — statistically significant difference from the values before exercise at $p < 0,05$;

**** — statistically significant difference from the values before exercise at $p < 0,0001$.

ставляющие в сумме 97–99% от общего числа клеток фракции. Однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (one-way RM ANOVA) выявил статистически значимые изменения содержания нейтрофилов (рис. 1В; $F_{4,28}=19,52$; $p < 0,0001$) в крови в период до и после физической нагрузки, причём post-hoc тест Даннетта показал статистически значимое повышение числа нейтрофилов в 1,5 ($p < 0,05$); 1,9 ($p < 0,0001$); 2,0 ($p < 0,0001$) и 2,2 ($p < 0,0001$) раза по сравнению с исходными значениями на 0-й, 30-й, 60-й и 360-й мин постнагрузочного периода соответственно. Однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (one-way RM ANOVA) с последующим тестом Даннетта

не выявил статистически значимых изменений содержания лимфоцитов в постнагрузочном периоде ($p > 0,05$) по сравнению с исходными значениями до нагрузки.

Предельная физическая нагрузка привела к статистически значимому изменению транскрипции гена *HMGB1* в лимфоцитах крови животных (рис. 2; $p < 0,001$; критерий Фридмана), причём тест Даннетта выявил статистически значимое повышение транскрипции гена *HMGB1* в 17,8 ($p < 0,001$) и 51,1 ($p < 0,05$) раза на 0-й и 30-й мин постнагрузочного периода соответственно по сравнению с исходными значениями. Этот эффект нагрузки на динамику транскрипции гена был непродолжительным, и уже через 1 ч после завершения бега

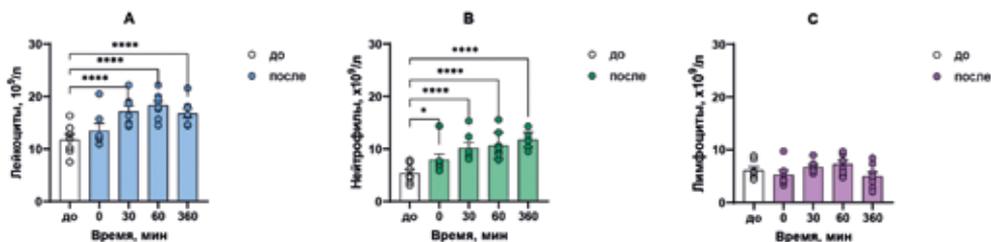


Рис. 1. Состав лейкоцитарной фракции крови до и после предельной физической нагрузки.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями до нагрузки; **** — $p < 0,0001$ по сравнению с исходными значениями до нагрузки.

Fig. 1. Composition of the leukocyte blood fraction before and after extreme physical activity.

Note: * — $p < 0,05$ compared with the initial values before exercise; **** — $p < 0,0001$ compared with the initial values before exercise.

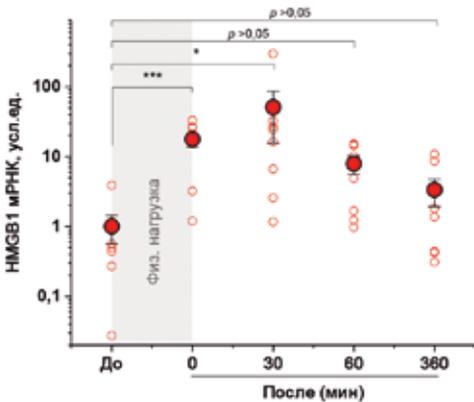


Рис. 2. Уровни *HMGB1* мРНК в лимфоцитах светлогорских мини-свиней до и после субмаксимальной физической нагрузки в тесте *PWC170*.

Примечание: (○) — индивидуальные значения; (●) — среднее ± ошибка среднего ($n=8$) в указанных временных точках; * — $p<0,05$ по сравнению с исходными значениями до нагрузки; *** — $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями до нагрузки.

Fig. 2. *HMGB1* mRNA levels in the lymphocytes of Svetlogorsk mini pigs before and after submaximal exercise in the *PWC170* test.

Note: (○) — individual values; (●) — mean ± mean error ($n=8$) at the specified time points; * — $p<0.05$ compared with the initial values before exercise; *** — $p<0.001$ compared with the initial values before exercise.

уровни *HMGB1* мРНК в лимфоцитах снижались до значений, статистически не отличимых от наблюдаемых до физической нагрузки ($p>0,05$).

Анализ с использованием критерия Пирсона не выявил наличия статистически значимой линейной корреляции (связи) между изменениями в транскрипции гена *HMGB1* в лимфоцитах и изменениями в общем уровне лимфоцитов ($p>0,05$) в период до и после субмаксимальной физической нагрузки.

Обсуждение результатов

Предельная физическая нагрузка привела к статистически значимому повышению уровня лейкоцитов при неизменности других морфологических параметров крови. Изменения в лейкоцитарной фракции прои-

зошли практически исключительно за счёт увеличения числа нейтрофилов в постнагрузочном периоде (от 0 до 6 ч включительно). Таким образом, нейтрофилы представляют собой наиболее интересный объект для изучения влияния предельной физической нагрузки на процессы, связанные с восстановлением, и в качестве потенциального повреждающего фактора.

Нами впервые показано, что истощающая физическая нагрузка приводит к многократному повышению транскрипции гена *HMGB1* в лимфоцитах в постнагрузочном периоде. Это повышение транскрипции совпадает по времени с самой нагрузкой и быстро затухает, снижаясь до уровней, статистически не отличимых от исходных значений уже через 1 ч после окончания нагрузки. Выявленный нами профиль транскрипции *HMGB1* близок к опубликованному ранее временному профилю выделения белка *HMGB1* при физических нагрузках у атлетов [4].

Можно предположить, что лимфоциты являются источником *HMGB1* при кратковременной истощающей физической нагрузке, а выявленное нами повышение транскрипции гена *HMGB1* носит компенсаторный характер и направлено на восстановление пула лимфоцитарного белка *HMGB1* в постнагрузочном периоде. Эта гипотеза, однако, нуждается в экспериментальной проверке. Предстоит также выяснить, какую функцию — повреждающую или, напротив, регенераторную — выполняет *HMGB1* лимфоцитов при разных видах физической нагрузки, учитывая известную особую роль лейкоцитарного *HMGB1* в ускорении формирования новых мышечных волокон, увеличении их размера и васкуляризации мышечной ткани [20].

Заключение

В настоящей работе впервые показано, что истощающая физическая нагрузка

вызывает кратковременное многократное повышение транскрипции гена *HMGB1* в клетках лейкоцитарной фракции крови. Опираясь на известные данные о влиянии лейкоцитарного *HMGB1* на формирование мышечных волокон и прорастание сосудов в скелетную мышцу, мы полагаем,

что результаты, полученные в настоящем исследовании, могут быть основанием для экспериментальной проверки гипотезы, что *HMGB1* лейкоцитов может играть роль повреждающего фактора или фактора регенерации в зависимости от вида и продолжительности физической нагрузки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Станкова Н.В., Савина М.А. Непрямой субмаксимальный нагрузочный тест PWC170 определения физической работоспособности на светлогорских мини-свиньях. *Биомедицина*. 2021;17(3E):89–94. [Stankova N.V., Savina M.A. Nepriamoj submaksimal'nyj nagruzochnyj test PWC170 opredeleniya fizicheskoj rabotosposobnosti na svetlogorskix mini-svin'ях [Indirect submaximal load test PWC170 for determining physical performance on Svetlogorsk mini pigs. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2021;17(3E):89–94. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2713-0428-17-3E-89-94.
2. Шустов Е.Б., Фокин Ю.В., Капаназде Г.Д., Берзин И.А., Станкова Н.В., Алимкина О.В., Матвеев Е.Л., Петрова Н.В. Сезонная динамика показателей физической работоспособности лабораторных животных. *Биомедицина*. 2016;1:66–73. [Shustov E.B., Fokin Yu.V., Kapanadze G.D., Berzin I.A., Stankova N.V., Alimkina O.V., Matveyenko E.L., Petrova N.V. Sezonnaya dinamika pokazatelej fizicheskoj rabotosposobnosti laboratornyx zhivotnyx [Seasonal dynamics of indicators of physical performance of laboratory animals]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2016;1:66–73. (In Russian)].
3. Behringer M., Kilian Y., Montag J., Geesmann B., Mester J. Plasma concentration of high-mobility group box 1 (*HMGB1*) after 100 drop to vertical jumps and after a 1200-km bicycle race. *Res. Sports Med.* 2016;24(2):119–129. DOI: 10.1080/15438627.2015.1126275.
4. Beiter T., Fragasso A., Hudemann J., Niess A.M., Simon P. Short-term treadmill running as a model for studying cell-free DNA kinetics *in vivo*. *Clin. Chem.* 2011;57(4):633–636. DOI: 10.1373/clinchem.2010.158030.
5. Bekos C., Zimmermann M., Unger L., Janik S., Hacker P., Mitterbauer A., Koller M., Fritz R., Gäbler C., Kessler M., Nickl S., Didcock J., Altmann P., Haider T., Roth G., Klepetko W., Ankersmit H.J., Moser B. Non-professional marathon running: RAGE axis and ST2 family changes in relation to open-window effect, inflammation and renal function. *Sci. Rep.* 2016;6:32315. DOI: 10.1038/srep32315.
6. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 1968;21(Suppl 97):1–9.
7. Campana L., Santarella F., Esposito A., Maugeri N., Rigamonti E., Monno A., Canu T., Del Maschio A., Bianchi M.E., Manfredi A.A., Rovere-Querini P. Leukocyte *HMGB1* is required for vessel remodeling in regenerating muscles. *J. Immunol.* 2014;192(11):5257–5264. DOI: 10.4049/jimmunol.1300938.
8. De Mori R., Straino S., Di Carlo A., Mangoni A., Pompilio G., Palumbo R., Bianchi M.E., Capogrossi M.C., Germani A. Multiple effects of high mobility group box protein 1 in skeletal muscle regeneration. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27(11):2377–2383. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.153429.
9. Dormoy-Raclet V., Cammas A., Celona B., Lian X.J., van der Giessen K., Zivojnovic M., Brunelli S., Riuzzi F., Sorci G., Wilhelm B.T., Di Marco S., Donato R., Bianchi M.E., Gallouzi I.E. HuR and miR-1192 regulate myogenesis by modulating the translation of *HMGB1* mRNA. *Nat. Commun.* 2013;4:2388. DOI: 10.1038/ncomms3388.
10. Giallauria F., Cirillo P., D'agostino M., Petrillo G., Vitelli A., Pacileo M., Angri V., Chiariello M., Vigorito C. Effects of exercise training on high-mobility group box-1 levels after acute myocardial infarction. *J. Card. Fail.* 2011;17(2):108–114. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.09.001.
11. Giallauria F., Gentile M., Chiodini P., Berrino F., Mattiello A., Maresca L., Vitelli A., Mancini M., Grieco A., Lucci R., Torella G., Panico S., Vigorito C. Exercise training reduces high mobility group box-1 protein levels in women with breast cancer: findings from the DIANA-5 study. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2014;82(2):61–67. DOI: 10.4081/monaldi.2014.45.
12. Goh J., Behringer M. Exercise alarms the immune system: A *HMGB1* perspective. *Cytokine*. 2018;110:222–225. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.06.031.
13. Kang R., Chen R., Zhang Q., Hou W., Wu S., Cao L., Huang J., Yu Y., Fan X.G., Yan Z., Sun X., Wang H., Wang Q., Tsung A., Billiar T.R., Zeh H.J. 3rd, Lotze M.T., Tang D. *HMGB1* in health and disease. *Mol. Aspects Med.* 2014;40:1–116.

14. Lee G., Espirito Santo A.I., Zwigenberger S., Cai L., Vogl T., Feldmann M., Horwood N.J., Chan J.K., Nanchahal J. Fully reduced HMGB1 accelerates the regeneration of multiple tissues by transitioning stem cells to GAlert. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2018;115(19):E4463–E4472. DOI: 10.1073/pnas.1802893115.
15. Riuzzi F., Sorci G., Sagheddu R., Chiappalupi S., Salvadori L., Donato R. RAGE in the pathophysiology of skeletal muscle. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(7):1213–1234. DOI: 10.1002/jcsm.12350.
16. Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Giambanco I., Donato R. Amphoterin stimulates myogenesis and counteracts the antimyogenic factors basic fibroblast growth factor and S100B via RAGE binding. *Mol. Cell Biol.* 2004;24(11):4880–4894. DOI: 10.1128/ MCB.24.11.4880-4894.2004.
17. Tirone M., Tran N.L., Ceriotti C., Gorzanelli A., Canevari M., Bottinelli R., Raucci A., Di Maggio S., Santiago C., Mellado M., Saclier M., François S., Carecia G., He M., De Marchis F., Conti V., Ben Larbi S., Cuvellier S., Casalgrandi M., Preti A., Chazaud B., Al-Abed Y., Messina G., Sitia G., Brunelli S., Bianchi M.E., Vénéreau E. High mobility group box 1 orchestrates tissue regeneration via CXCR4. *J. Exp. Med.* 2018;215(1):303–318. DOI: 10.1084/jem.20160217.
18. Wang H., Bloom O., Zhang M., Vishnubhakat J.M., Ombrellino M., Che J., Frazier A., Yang H., Ivanova S., Borovikova L., Manogue K.R., Faist E., Abraham E., Andersson J., Andersson U., Molina P.E., Abumrad N.N., Sama A., Tracey K.J. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* 1999;285(5425):248–251.
19. Zhang C., Gu X., Zhao G., Wang W., Shao J., Zhu J., Yuan T., Sun J., Nie D., Zhou Y. Extracellular HMGB-1 activates inflammatory signaling in tendon cells and tissues. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2020;11:20406223-20956429. DOI: 10.1177/2040622320956429.
20. Zhang J., Li F., Augi T., Williamson K.M., Onishi K., Hogan M.V., Neal M.D., Wang J.H. Platelet HMGB1 in platelet-rich plasma (PRP) promotes tendon wound healing. *PLoS One.* 2021;16(9):e0251166. DOI: 10.1371/journal.pone.0251166.
21. Zhao G., Zhang J., Nie D., Zhou Y., Li F., Onishi K., Billiar T., Wang J.H. HMGB1 mediates the development of tendinopathy due to mechanical overloading. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222369. DOI: 10.1371/journal.pone.0222369.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

e-mail: scbmt@yandex.ru

Помыткин Игорь Анатольевич, к.х.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

e-mail: ipomytkin@mail.ru

Петрова Наталья Владимировна*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

e-mail: m-sklad@yandex.ru

Станкова Наталия Владимировна, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

e-mail: snv@scbmt.ru

Алимкина Оксана Владимировна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

e-mail: alimkina@scbmt.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: scbmt@yandex.ru

Igor A. Pomytkin, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: ipomytkin@mail.ru

Nataliya V. Petrova*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: m-sklad@yandex.ru

Nataliia V. Stankova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: snv@scbmt.ru

Oksana V. Alimkina, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: alimkina@scbmt.ru

Фокин Юрий Владимирович, к.б.н., ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства»;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Зубалий Анастасия Михайловна, к.б.н.,
ФГБУН «Научный центр биомедицинских тех-
нологий Федерального медико-биологического
агентства»;
e-mail: zanast@mail.ru

Ларюшина Надежда Андреевна, ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства»;
e-mail: kichi09@mail.ru

Васильева Ирина Андреевна, ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства»;
e-mail: rozhtul@mail.ru

Yuriy V. Fokin, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center
of Biomedical Technologies of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia;
e-mail: fokin@scbmt.ru

Anastasiya M. Zubaliy, Cand. Sci. (Biol.),
Scientific Center of Biomedical Technologies of the
Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: zanast@mail.ru

Nadezhda A. Laryushina, Scientific Center of
Biomedical Technologies of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia;
e-mail: kichi09@mail.ru

Irina A. Vasil'eva, Scientific Center of Biomedical
Technologies of the Federal Medical and Biological
Agency of Russia;
e-mail: rozhtul@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author