

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2074-5982 (print)
ISSN 2713-0428 (online)

БИОМЕДИЦИНА

SCIENTIFIC JOURNAL

JOURNAL BIOMED

Том (Vol.) 21
2025

3





Уважаемые коллеги, авторы и читатели журнала «Биомедицина»!

Третий выпуск журнала традиционно посвящён материалам нашей ежегодной межрегиональной научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование», проведённой Научным центром биомедицинских технологий ФМБА России 21–22 мая 2025 года.

Мы с радостью отмечаем увеличение числа гостей мероприятия и расширение географии. В этом году заседания и симпозиумы были организованы уже на пяти площадках: НЦБМТ ФМБА России (Московская область), СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург), Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва), РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону), Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского (Симферополь).

В очном и дистанционном режимах с интересом заслушано и обсуждено 87 докладов на актуальные темы медико-биологических исследований. Мы благодарны всем коллегам, принявшим участие в работе конференции, и ждём встречи в следующем году.

Поскольку бумажный формат издания не позволяет включить все отобранные Оргкомитетом доклады, остальные работы, признанные наиболее яркими и актуальными, будут опубликованы в следующих ближайших выпусках журнала.

С видеопрезентациями докладов и полной электронной формой выпуска, содержащей статьи в оригинальном авторском виде, по-прежнему можно ознакомиться на официальном сайте журнала «Биомедицина» <http://journal.scbmt.ru> и на сайте НЦБМТ ФМБА России <http://scbmt.ru>.

*С уважением,
директор ФГБУН НЦБМТ ФМБА России
доктор медицинских наук,
профессор В.Н. Каркищенко*

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»

БИОМЕДИЦИНА

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2005 г.
4 выпуска в год

2025, Том 21, № 3

Scientific Center of Biomedical Technologies
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

JOURNAL BIOMED

SCIENTIFIC JOURNAL

Published since 2005.
Quarterly

2025, Vol. 21, No. 3

Научный журнал «Биомедицина» основан в 2005 году Научным центром биомедицинских технологий. Журнал издаётся на русском и английском языках. В журнале публикуются исследования по новым биомедицинским технологиям, моделям и методам исследований, конструированию новых линий животных-моделей (в том числе трансгенных, нокаутных, эпигеномных), эпигенетическим аспектам в биомедицине, экспериментальной и спортивной фармакологии, фармнутриентам, восстановительной медицине, биомедицинским аспектам клинической фармакологии. Журнал ориентирован на специалистов в области биологии, медицины, биомедицины и ветеринарии. В журнале опубликованы статьи авторов более чем из 200 различных организаций, география которых включает в себя практически всю Россию, а также Беларусь, Казахстан, Грузию, Украину, Нидерланды, Болгарию.

■ Главный редактор

Каркищенко Николай Николаевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, акад. РАРАН и Международной академии астронавтики (Париж)

■ Заместители главного редактора

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф.

Помыткин Игорь Анатольевич, д.б.н., к.х.н.

■ Ответственный секретарь

Алимкина Оксана Владимировна

■ Члены редакционного совета

Анохин Константин Владимирович, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Ачкасов Евгений Евгеньевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Баранов Виктор Михайлович, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Влахов Витан, д.м.н., проф., акад. Болгарской академии наук и искусств (София, Болгария)

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН (Краснодар, Россия)

Дубина Михаил Владимирович, д.м.н., акад. РАН (Москва, Россия)

Дыгай Александр Михайлович, д.м.н., проф., акад. РАН (Томск, Россия)

Еримбетов Кенес Тагаевич, д.б.н. (Боровск, Калужская обл., Россия)

Кит Олег Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН (Ростов-на-Дону, Россия)

Коваленко Леонид Владимирович, д.х.н., проф. (Москва, Россия)

Кузнецов Александр Евгеньевич, д.т.н., проф. (Москва, Россия)

Мартиросян Владимир Викторович, д.т.н., проф. РАН (Москва, Россия)

Мирошников Анатолий Иванович, д.х.н., акад. РАН (Москва, Россия)

Мурашёв Аркадий Николаевич, д.б.н., проф. (Пушино, Московская обл., Россия)

Николенко Владимир Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Остренко Константин Сергеевич, д.б.н. (Боровск, Калужская обл., Россия)

Пинелис Всеволод Григорьевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Пчелинцев Сергей Юрьевич, д.м.н., проф. (Любучаны, Московская обл., Россия)

Раменская Галина Владиславовна, д.фарм.н., проф. (Москва, Россия)

Рембовский Владимир Романович, д.м.н., проф. (Кузьмоловский, Ленинградская обл., Россия)

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Сычёв Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Федулова Лилия Вячеславовна, д.т.н., проф. РАН (Москва, Россия)

Хритинин Дмитрий Фёдорович, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Цыганков Борис Дмитриевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Шустов Евгений Борисович, д.м.н., проф., акад. РАЕН (Санкт-Петербург, Россия)

Щастный Анатолий Тадеушевич, д.м.н., проф. (Витебск, Республика Беларусь)

БИОМЕДИЦИНА

История издания журнала:	Журнал издается с 2005 г.
Периодичность:	4 выпуска в год
Префикс DOI:	10.33647
ISSN	2074-5982 (Print) 2713-0428 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-21324 от 09.06.2005
Индексация:	Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук
Подписной индекс:	57995 в объединенном каталоге «Пресса России»
Стоимость одного выпуска:	400 руб.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель:	ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России» 143442, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, влд. 1
Издатель:	ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России» 143442, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, влд. 1
Редакция:	143442, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, влд. 1 Тел.: +7 (495) 561-52-64 E-mail: info@scbmt.ru , scbmt@yandex.ru
Тираж:	3000 экземпляров
Типография:	ООО «МЕДИАКОЛОР» 127273, Москва, Сигнальный пр-д, 19, стр. 1
Дата выхода в свет:	10.09.2025

The scientific journal “Journal Biomed” was founded in 2005 by the Scientific Center of Biomedical Technologies. The journal is published in Russian and English. The journal publishes research on new biomedical technologies, research models and methods, the construction of new lines of animal-models (including transgenic, knock-out, epigenomic), epigenetic aspects in biomedicine, experimental and sports pharmacology, pharmaceutical ingredients, rehabilitation medicine, biomedical aspects of clinical pharmacology. The journal is aimed at specialists in the field of biology, medicine, biomedicine and veterinary medicine. The journal published articles by authors from more than 200 different organizations, the geography of which includes almost all Russia, and Belarus, Kazakhstan, Georgia, Ukraine, Netherlands, Bulgaria.

■ Editor-in-Chief

Nikolay N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.M. of the RAS, Acad. of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences and International Academy of Astronautics (Paris)

■ Deputy Editors-in-Chief

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof.

Igor A. Pomytkin, Dr. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Chem.)

■ Executive Secretary

Oksana V. Alimkina

■ Members of Editorial Council

Konstantin V. Anokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the RAS (Moscow, Russia)

Evgeniy E. Achkasov, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Viktor M. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the RAS (Moscow, Russia)

Vitan Vlahov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the Bulgarian Academy of Sciences and Arts (Sofia, Bulgaria)

Pavel A. Galenko-Yaroshevskiy, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.M. of the RAS (Krasnodar, Russia)

Mikhail V. Dubina, Dr. Sci. (Med.), Acad. of the RAS (Moscow, Russia)

Aleksandr M. Dygay, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the RAS (Tomsk, Russia)

Kenes T. Erimbetov, Dr. Sci. (Biol.) (Borovsk, Kaluga Region, Russia)

Oleg I. Kit, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the RAS (Rostov-on-Don, Russia)

Leonid V. Kovalenko, Dr. Sci. (Chem.), Prof. (Moscow, Russia)

Aleksandr E. Kuznetsov, Dr. Sci. (Tech.), Prof. (Moscow, Russia)

Vladimir V. Martirosyan, Dr. Sci. (Tech.), Prof. of the RAS (Moscow, Russia)

Anatoliy I. Miroshnikov, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Acad. of the RAS (Moscow, Russia)

Arkadiy N. Murashev, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (Pushchino, Moscow Region, Russia)

Vladimir N. Nikolenko, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Saint Petersburg, Russia)

Konstantin S. Ostrenko, Dr. Sci. (Biol.) (Borovsk, Kaluga Region, Russia)

Vsevolod G. Pinelis, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Sergey Yu. Pchelintsev, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Lyubuchany, Moscow Region, Russia)

Galina V. Ramenskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Prof. (Moscow, Russia)

Vladimir R. Rembovsky, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Kuzmolovskiy, Leningrad Region, Russia)

Igor V. Reshetov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the RAS (Moscow, Russia)

Dmitriy A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the RAS (Moscow, Russia)

Liliya V. Fedulova, Dr. Sci. (Tech.), Prof. of the RAS (Moscow, Russia)

Dmitriy F. Khritinin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the RAS (Moscow, Russia)

Boris D. Tsygankov, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.M. of the RAS (Moscow, Russia)

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Evgeniy B. Shustov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the Russian Academy of Natural Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Anatoliy T. Shchastnyj, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Vitebsk, Republic of Belarus)

JOURNAL BIOMED

Biomeditsina

Founded:	The journal has been published since 2005.
Frequency:	Quarterly
DOI Prefix:	10.33647
ISSN	2074-5982 (Print) 2713-0428 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the State Committee of the Russian Federation on Press under the number ПИ № ФС77-21324 of 09.06.2005
Indexing:	The Journal is included into the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading per-reviewed scientific journals recommended for publishing the basic research results of doctor and candidate theses)
Subscription index:	57995 in the combined catalogue "Pressa Rossii"
Price:	400 RUR
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License
Founders:	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
Publisher:	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
Editorial office:	143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye gory Village, 1 Tel.: +7 (495) 561-52-64 E-mail: info@scbmt.ru , scbmt@yandex.ru
Circulation:	3000 copies
Printing house:	MediaColor LLC 127273, Russian Federation, Moscow, Signalny proezd, 19
Publication date:	10.09.2025

■ ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ЖИВОТНЫХ-БИОМОДЕЛЕЙ

Н.Н. Каркищенко, Е.М. Колоскова, Н.В. Петрова

Реалии создания гуманизированных трансгенных персонифицированных животных для биомедицинских исследований: переход от плазмидного варианта к рибонуклеопротеиновому комплексу CRISPR/Cas9 12

Д.Г. Жудловский, Я.Н. Бобков, О.Н. Антосюк, В.В. Костенко

Анализ протекторных свойств *Prunella grandiflora* L. относительно гено- и цитотоксического действия этопозида на модели *Drosophila melanogaster*, мутантных по гену *FOXO* 25

■ МЕТОДЫ И ТЕХНОЛОГИИ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С.Ю. Харитонов, Ю.В. Фокин, Н.Н. Каркищенко

Адаптер анализа γ -осцилляций головного мозга животных для скрининга эффектов нейротропных средств и когнитивных функций 30

М.С. Нестеров, Д.В. Хвостов, С.Л. Люблинский, Д.Х. Исмаилова,

М.Т. Гасанов, В.Н. Каркищенко

Аннотация минорных биологически активных соединений в составе экстрактов мускуса кабарги сибирской методом ВЭЖХ-МС высокого разрешения 35

А.М. Зубалий, О.А. Панова, А.С. Лапасова

Потенциальные риски распространения паразитозов у кабарги в Республике Алтай. 42

О.И. Степанова, Р.А. Клёсов, Х.Х. Семёнов, Н.А. Онищенко, А.О. Никольская,

Г.А. Пузырёва, И.Б. Алчинова, М.С. Деморжи, А.Б. Черепов, А.А. Метёлкин,

М.В. Нестеренко, Ю.Б. Басок

Состояние метаболизма, клеток крови и костного мозга у мышей линии db/db при использовании лактоферрина на разных этапах развития сахарного диабета 2-го типа . 47

А.А. Ватаева, М.В. Мельникова, Е.Б. Шустов, В.Ф. Остров,

М.Е. Шемаев, Ю.С. Алексеева

Оценка влияния ацетата свинца на сенсорные реакции крыс 53

В.А. Езерский, О.Б. Жукова, Е.М. Колоскова

Влияние иммунизации рекомбинантным миостатином на привесы молодняка баранов и овец 58

П.К. Потапов, Е.Б. Шустов, М.В. Мельникова, А.В. Бельская, Е.А. Золотоверхая

Биомодель отдаленных последствий острых отравлений фенилкарбаматом 63

Н.С. Тропская, Е.В. Клычникова, Е.А. Кислякова, И.Г. Вилкова, О.С. Кислицына,

Ю.В. Гурман, О.В. Разбицкая, А.Ю. Ануров

Биохимические маркеры органной дисфункции при экспериментальном моделировании внутренних кишечных свищей 68

Н.С. Тропская, Р.А. Черпаков, Ю.В. Гурман, Е.А. Кислякова, О.С. Кислицына, А.К. Шабанов, С.С. Петриков Влияние температуры тела во время острой кровопотери на локомоторную и исследовательскую активность животных в постгеморрагическом периоде.	73
М.А. Тюнин, В.А. Мацейчик, Н.С. Ильинский, И.В. Старшова, Е.Ю. Ижорская Декремент-тест как метод функциональной оценки нервно-мышечной передачи при экспериментальных исследованиях	78
■ РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ	
Н.В. Хундерякова, В.П. Медведева, И.В. Булгин, В.В. Миронов, А.Е. Мальков, Т.В. Полякова Влияние уридина на энергетическую активность в лимфоцитах крыс в модели болезни Паркинсона, индуцированной лактацистином	82
Е.Б. Шустов, В.Л. Рейнюк, А.С. Мелехова, А.Е. Ким Методические особенности верификации биологических моделей патологических состояний	87
■ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОМЕДИЦИНЕ	
Ю.А. Волчёнков, К.С. Остренко Иммуномодулирующее свойство эфирных масел из плодов <i>Coriandrum sativum</i> и <i>Foeniculum vulgare mill</i>	92
К.Т. Еримбетов, Р.А. Земляной, О.В. Обвинцева, А.В. Федорова Разработка и исследование экстемпоральной формы 20-гидроксизексидона	97
Н.С. Курмазов, М.М. Пучик, Д.Д. Шиц, Ю.И. Сысоев, С.В. Оковитый Влияние хромосодержащих производных аллилморфолина на стресс-индуцированную гипертермию у крыс	103
К.С. Остренко Гепатопротекторные свойства холина битартрата у поросят	107
В.А. Приходько, А.С. Самарич, Т.М. Матузок, У.В. Шаркова, К.С. Дорошук, М.О. Пятченков, С.В. Оковитый Антиангедонический эффект орнитина аспартата при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите.	113
В.А. Пугач, Н.И. Волошин, П.А. Махрачев, М.А. Тюнин, Е.А. Суворова, К.И. Таборская, В.В. Салухов Подходы к оценке эффективности и безопасности использования глюкокортикостероидных препаратов на экспериментальной модели острого респираторного дистресс-синдрома.	117
М.Ю. Раваева Суммарная электрическая активность головного мозга крыс при моделировании ишемии-реперфузии и действии электромагнитного излучения крайне высокой частоты	122

М.Ю. Раваева, М.В. Нагорская, А.И. Сидякин, Н.И. Робу Влияние биотехнологических продуктов <i>Xylaria polymorpha</i> (Pers.) Grev. на сердечно-сосудистую систему	127
М.Ю. Раваева, М.В. Нагорская, А.И. Сидякин, С.А. Рассказова Показатели сердечно-сосудистой системы при действии экстрактов <i>Cordyceps militaris</i> (L.) Fr	132
Н.С. Тропская, Е.В. Клычникова, Н.В. Боровкова, А.К. Евсеев, И.В. Горончаровская, М.В. Сторожева, Е.Н. Бородина, Л.С. Бондаренко, А.А. Кочетова, О.В. Разбицкая, Р.К. Баймуратова, Г.И. Джардималиева, К.А. Кыдралиева Влияние различных доз внутрижелудочного введения металлоорганического координационного полимера, модифицированного оксидами железа и аскорбиновой кислотой, на параметры гомеостаза сыворотки крови и апоптоз лимфоцитов	137
М.П. Шевелёва, Е.И. Дерюшева, Е.Л. Немашкалова, А.А. Вологжанникова, В.А. Растрюгина, А.С. Казаков, С.Е. Пермяков, Е.А. Литус Влияние лигандов на формирование комплекса человеческого сывороточного альбумина с β -амилоидным пептидом	144

■ GENETICS AND EPIGENETICS OF ANIMAL BIOMODELS

Nikolay N. Karkischenko, Elena M. Koloskova, Natalia V. Petrova

Realities in the Creation of Humanized Transgenic Personalized Animals for Biomedical Research: Transition from Plasmid to CRISPR/Cas9 Ribonucleoprotein Complex 12

Dmitry G. Zhudlovsky, Yaroslav N. Bobkov, Olga N. Antosyuk, Victoria V. Kostenko

Protective Properties of *Prunella grandiflora* L. Regarding the Geno- and Cytotoxic Effects of Etoposide in a *Drosophila melanogaster* Model with Mutations in the *FOXO* gene 25

■ METHODS AND TECHNOLOGIES OF BIOMEDICAL RESEARCH

Sergey Yu. Kharitonov, Yuriy V. Fokin, Nikolay N. Karkischenko

Adapter for Analysis of Animal Brain γ -Oscillation for Screening the Effects of Neurotropic Drugs and Cognitive Functions 30

Maxim S. Nesterov, Daniil V. Khvostov, Stanislav L. Lyublinskiy, Diana Kh. Ismailova,

Melik T. Gasanov, Vladislav N. Karkischenko

Annotation of Minor Biologically Active Compounds in Musk Extracts of Siberian Musk Deer using High-Resolution HPLC-MS 35

Anastasiia M. Zubalii, Olga A. Panova, Anastasia S. Lapasova

Potential Risks of Parasitosis Spread in Musk Deer in the Altai Republic 42

Olga I. Stepanova, Roman A. Klesov, Khyzyr Kh. Semenov, Nina A. Onishchenko,

Alla O. Nikolskaya, Galina A. Puzyreva, Irina B. Alchinova, Marina S. Demorzhii,

Anton B. Cherepov, Arkady A. Metelkin, Mikhail V. Nesterenko, Yulia B. Basok

Metabolic, Blood Cell and Bone Marrow Status in db/db Mice Treated with Lactoferrin at Various Stages of Type 2 Diabetes Mellitus 47

Alena A. Vataeva, Margarita V. Melnikova, Evgeniy B. Shustov, Vladimir F. Ostrov,

Mikhail E. Shemaev, Yuliya S. Alekseeva

Assessment of Lead Acetate Effects on Sensory Reactions in Rats 53

Vadim A. Ezerskiy, Olga B. Zhukova, Elena M. Koloskova

Effect of Recombinant Myostatin Immunization on the Weight Gain of Lambs 58

Petr K. Potapov, Evgeniy B. Shustov, Margarita V. Melnikova,

Alisa V. Belskaya, Ekaterina A. Zolotoverkhaia

Biomodeling Remote Consequences of Acute Phenylcarbamate Poisoning 63

Nataliya S. Tropskaya, Elena V. Klychnikova, Ekaterina A. Kislykova, Irina G. Vilкова,

Oksana S. Kislitsyna, Yulia V. Gurman, Olga V. Razbitskaya, Artem Yu. Anurov

Biochemical Markers of Multiple Organ Failure (Organ Dysfunction) in Experimental Modeling of Internal Intestinal Fistulas 68

Nataliya S. Tropskaya, Rostislav A. Cherpakov, Yulia V. Gurman, Ekaterina A. Kislykova,

Oksana S. Kislitsyna, Aslan K. Shabanov, Sergey S. Petrikov

Influence of Body Temperature during Acute Blood Loss on the Locomotor and Exploratory Activity of Animals in the Posthemorrhagic Period 73

Mikhail A. Tyunin, Vladimir A. Macejchik, Nikita S. Ilinskiy, Irina V. Starshova, Elizaveta Yu. Izhorskaya Repetitive Nerve Stimulation for Functional Assessment of Neuromuscular Transmission in Experimental Studies	78
--	----

■ RELEVANT AND ALTERNATIVE BIOMODELING

Natalia V. Khunderyakova, Vasilisa P. Medvedeva, Igor V. Bulgin, Vasili V. Mironov, Anton E. Malkov, Tatyana V. Polyakova Uridine Effects on Lymphocyte Energy Activity in Rats with Lactacystin-Induced Parkinson's Disease	82
---	----

Evgeny B. Shustov, Vladimir L. Reinyuk, Alexandra S. Melekhova1, Aleksey E. Kim Methodological Features of Verification of Biological Models of Pathological Conditions	87
---	----

■ NON-CLINICAL RESEARCH IN BIOMEDICINE

Yuri A. Volchenkov, Konstantin S. Ostrenko Immunomodulatory Properties of Essential Oils from the Fruits of <i>Coriandrum sativum</i> and <i>Foeniculum vulgare mill</i>	92
---	----

Kenes T. Erimbetov, Ruslan A. Zemlyanoy, Olga V. Obvintseva, Alena V. Fedorova Development and Study of an Extemporaneous Form of 20-Hydroxyecdysone	97
--	----

Nikita S. Kurmazov, Maria M. Puchik, Daria D. Shitc, Juryi I. Sysoev, Sergey V. Okovitiy Effects of Chromone-Containing Allylmorpholines on Stress-Induced Hyperthermia in Rats	103
---	-----

Konstantin S. Ostrenko Hepatoprotective Properties of Choline Bitartrate in Piglets	107
---	-----

Veronika A. Prikhodko, Aleksey S. Samarich, Tatyana M. Matuzok, Ulyana V. Sharkova, Ksenia S. Doroshchuk, Mikhail O. Pyatchenkov, Sergey V. Okovitiy Anti-Anhedonic Effect of Ornithine Aspartate in Experimental Non-Alcoholic Steatohepatitis	113
---	-----

Victoria A. Pugach, Nikita I. Voloshin, Pavel A. Makhachev, Mikhail A. Tyunin, Eugenia A. Suvorova, Ksenia I. Taborskaya, Vladimir V. Salukhov Approaches to Efficacy and Safety Assessment of Glucocorticosteroid Drugs in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome	117
---	-----

Marina Yu. Ravaeva Total Electrical Activity of the Rat Brain in Modelled Ischemia-Reperfusion under the Action of Ultrahigh-Frequency Electromagnetic Radiation	122
---	-----

Marina Yu. Ravaeva, Mariya V. Nagorskaya, Andrey I. Sidiyakin, Natalia I. Robu Influence of <i>Xylaria polymorpha</i> (Pers.) Grev. Biotechnological Products on the Cardiovascular System	127
---	-----

Marina Yu. Ravaeva, Mariya V. Nagorskaya, Andrey I. Sidiyakin, Svetlana A. Rasskazova Cardiovascular Parameters under the Action of <i>Cordyceps militaris</i> (L.) Fr. Extracts	132
--	-----

Nataliya S. Tropskaya, Elena V. Klychnikova, Natal'ya V. Borovkova, Anatoly K. Evseev, Irina V. Goroncharovskaya, Mayya V. Storozheva, Yevgeniya N. Borodina, Lyubov S. Bondarenko, Alena A. Kochetova, Olga V. Razbitskaya, Roza K. Baymuratova, Gulzhian I. Dzhardimalieva, Kamilia A. Kydralieva	
Effect of Different Doses of Intragastric Administration of a Metal-Organic Coordination Polymer Modified with Iron Oxides and Ascorbic Acid on Serum Homeostasis Parameters and Lymphocyte Apoptosis	137
Marina P. Shevelyova, Evgeniya I. Deryusheva, Ekaterina L. Nemashkalova, Alisa A. Vologzhannikova, Victoria A. Rastrygina, Alexey S. Kazakov, Sergei E. Permyakov, Ekaterina A. Litus	
Ligand Effects on the Formation of Human Serum Albumin Complex with β -Amyloid Peptide .	144

РЕАЛИИ СОЗДАНИЯ ГУМАНИЗИРОВАННЫХ ТРАНСГЕННЫХ ПЕРСониФИЦИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ПЕРЕХОД ОТ ПЛАЗМИДНОГО ВАРИАНТА К РИБОНУКЛЕОПРОТЕИНОВОМУ КОМПЛЕКСУ CRISPR/Cas9

Н.Н. Каркищенко¹, Е.М. Колоскова^{2,*}, Н.В. Петрова¹

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

² Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных —
филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»
249013, Российская Федерация, Калужская обл., Боровск, п. Институт

Одно из основных направлений деятельности НЦБМТ ФМБА России — создание гуманизированных генно-модифицированных животных для научных и биомедицинских исследований. С использованием классического трансгенеза и плазмидного варианта CRISPR/Cas9-технологии начиная с 2013 года в Центре было получено более 20 линий трансгенных, нокаутных и трансгенно-нокаутных животных — мышей-биомоделей. Основными «специализированными» линиями являются гуманизированные трансгенные мыши-биомодели, несущие аллели HLA класса I — HLA-B*, HLA-B**, HLA-B***, HLA-C*, HLA-B*07:02, HLA-C*07:02, HLA-A*02:01, HLA-B*** KO, HLA-A** KO, HLA-B**** KO, HLA-C** KO, а также NAT1, NAT2, ACE2 hom, hACE2-Tom (HDR-KI), SMN2 (S2), PrPSc, ACE2 hom / HLA-C**, β 2m мыши KO, PrP KO, STE24 KO, SMN (S6) KO, SMN2 KO, PrP KO / PrPSc, NAT1 KO, NAT2 KO.

В статье анализируются генетические конструкции и методы, с помощью которых получены генно-модифицированные животные. Обобщен многолетний опыт применения плазмидного варианта и рассматривается необходимость перехода к рибонуклеопротеиновому комплексу CRISPR/Cas9: высокая эффективность и специфичность, высокая частота целевых модификаций; возможность использования нескольких гРНК; встраивание одной копии HDR-ДНК-матрицы (трансген). Рассматривается возможность замещения импортных реактивов и наборов реагентами отечественного производства.

Ключевые слова: трансгенез, CRISPR/Cas9, нокаут гена, pX330, гРНК, рибонуклеопротеиновый комплекс, HLA class I, линии мышей

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: государственное задание по теме «Получение новой линии гуманизированных трансгенных мышей, несущих ген HLA-A*rX человека и нокаут комплекса H-2K мыши» (шифр: «Транснокаут-2024») ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Для цитирования: Каркищенко Н.Н., Колоскова Е.М., Петрова Н.В. Реалии создания гуманизированных трансгенных персонифицированных животных для биомедицинских исследований: переход от плазмидного варианта к рибонуклеопротеиновому комплексу CRISPR/Cas9. *Биомедицина*. 2025;21(3):12–24. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-12-24>

Поступила 07.04.2025

Принята после доработки 24.07.2025

Опубликована 10.09.2025

REALITIES IN THE CREATION OF HUMANIZED TRANSGENIC PERSONALIZED ANIMALS FOR BIOMEDICAL RESEARCH: TRANSITION FROM PLASMID TO CRISPR/Cas9 RIBONUCLEOPROTEIN COMPLEX

Nikolay N. Karkischenko¹, Elena M. Koloskova^{2,*}, Natalia V. Petrova¹

¹ 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

² All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition —
Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute
of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst
249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institut Village

Creation of humanized genetically modified animals for biomedical research is an important direction in the activity of the Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency (FMBA) of Russia. Since 2013, the Center has obtained more than 20 lines of transgenic, knockout, and transgenically-knockout mouse biomodels using classical transgenesis and the plasmid version of the CRISPR/Cas9 technology. The main specialized lines involve humanized transgenic mouse biomodels carrying alleles HLA class I — HLA-B*, HLA-B**, HLA-B***, HLA-C*, HLA-B*07:02, HLA-C*07:02, HLA-A*02:01, HLA-B*** KO, HLA-A** KO, HLA-B**** KO, HLA-C** KO, as well as NAT1, NAT2, ACE2 hom, hACE2-Tom (HDR- KI), SMN2 (S2), PrPSc, ACE2 hom / HLA-C**, β 2m mus KO, PrP KO, STE24 KO, SMN (S6) KO, SMN2 KO, PrP KO / PrPSc, NAT1 KO, NAT2 KO. In this article, we review the genetic constructs and methods used to produce genetically modified animals. The article summarizes the long-term experience of using the plasmid variant and discusses the need to switch to the CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein complex in the view of its high efficiency and specificity, high frequency of targeted modifications, the ability to use multiple gRNAs, and the insertion of a single copy of the HDR-DNA template (transgene). We also explore the possibility of replacing imported reagents and kits with domestic products.

Keywords: transgenesis, CRISPR/Cas9, gene knockout, pX330, ribonucleoprotein complex, gRNA, HLA class I, mouse lines

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

Funding: the research was supported by the topic “Generation of a new line of humanized transgenic mice carrying the human HLA-A*pX gene and knockout of the mouse H-2K complex” (code: “Transknock-out-2024”) of state assignment of Scientific Center of Biomedical Technologies of FMBA of Russia.

For citation: Karkischenko N.N., Koloskova E.M., Petrova N.V. Realities in the Creation of Humanized Transgenic Personalized Animals for Biomedical Research: Transition from Plasmid to CRISPR/Cas9 Ribonucleoprotein Complex. *Journal Biomed.* 2025;21(3):12–24. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-12-24>

Submitted 07.04.2025

Revised 24.07.2025

Published 10.09.2025

Введение

Создание гуманизированных генно-модифицированных животных для научных исследований — одно из основных направлений деятельности НЦБМТ ФМБА России [1]. Начиная с 2013 года было получено более 20 линий генно-модифицированных

мышей (табл. 1). В наших исследованиях мы применяем классический трансгенез и CRISPR/Cas9-технологии (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR-Associated protein 9 — сгруппированные короткие палиндромные повторы, разделенные регулярными

Таблица 1. Основные линии созданных в НЦБМТ ФМБА России генно-модифицированных мышей: трансгенные, нокаутные и трансгенно-нокаутные
Table 1. Genetically modified mice created at the Scientific Center of Biomedical Technologies of the FMBA of Russia: transgenic, knockout, and transgenic-knockout lines

Год	Линия	Генная конструкция	Метод	Ген-мишень	Ссылка
2013	NAT1	NAT1	трансгенез	-	[2, 3]
2013	NAT2	NAT2	трансгенез	-	[2, 3]
2014	HLA-B*	«нативная»	трансгенез	-	
2015	HLA-B**	«гибридная»	трансгенез	-	
2018	HLA-B***	«химерная»	трансгенез	-	
2019	HLA-C*	«химерная»	трансгенез	-	
2020	HLA-B*07:02	«химерная»	трансгенез	-	[4]
2020	ACE2 hom	генетическая конструкция	трансгенез	-	
2021	HLA-C*07:02	«химерная»	трансгенез		[4, 5]
2021	HLA-A*02:01	«химерная»	трансгенез	-	[4, 6–8]
2021	hACE2-Tom (HDR- KI)	px330, генетическая конструкция	CRISPR/Cas9	ACE2	
2022	SMN2 (S2)	SMN2	трансгенез	-	
2022	PrP ^{Sc}	PrP ^{Sc}	трансгенез	-	
2021	ACE2 hom / HLA-C**	-	скрещивание линий	-	-
2021	HLA-B*** KO	px330	CRISPR/Cas9	$\beta 2m$	
2022	HLA-A** KO	px330	CRISPR/Cas9	$\beta 2m$	
2022	HLA-B****KO	px330	CRISPR/Cas9	$\beta 2m$	
2022	HLA-C** KO	px330	CRISPR/Cas9	$\beta 2m$	
2023	$\beta 2m$ мыши KO	px330	CRISPR/Cas9	$\beta 2m$	
2023	PrP KO	px330	CRISPR/Cas9	Prnp	
2023	STE24 KO	px330	CRISPR/Cas9	Zmpste24	
2024	SMN (S6) KO	px330	CRISPR/Cas9	SMN1	
2024	SMN2 KO	px330	CRISPR/Cas9	SMN1	
2024	PrP KO / PrP ^{Sc}		скрещивание линий	Prnp	
2024	NAT1 KO	px330	CRISPR/Cas9	NAT1	
2025	NAT2 KO	px330	CRISPR/Cas9	NAT2	

промежутками / CRISPR-ассоциированный белок-9) (табл. 2), с помощью которых получаем трансгенных, нокаутных и трансгенно-нокаутных животных — мышей-биомоделей для биомедицинских задач. Основной используемый нами способ интеграции генетических конструкций (ГК) — микроинъекция (МИ) ДНК в пронуклеус зиготы.

В настоящее время большое внимание уделяется различным аспектам специфичности системы CRISPR/Cas9, которая дает возможность точного редактирова-

ния генома — внесения специфичных замен путем гомологичной рекомбинации (Homology Directed Repair — HDR) с низким фоном негомологичного соединения концов (Non-Homologous End Joining — NHEJ), использование NHEJ репарации для нокаута генов (knock out — KO). Технологию CRISPR/Cas9 активно используют для создания клеточных линий, животных-биомоделей, имитирующих заболевания, рассматривают потенциал ее применения для терапевтического вмешательства в геном человека.

Таблица 2. Методы, применяемые для получения генно-модифицированных животных
Table 2. Methods used to produce genetically modified animals

Параметр	Классический трансгенез	CRISPR/Cas9-технологии
Дизайн метода	Создание генетической конструкции, системы верификации интеграции трансгена	Компьютерный подбор сайта-мишени, системы верификации целевых и нецелевых событий
Рабочие компоненты	Рекombинантная ДНК (генетическая конструкция, содержащая регуляторные элементы и кодирующую белок последовательность)	Рабочие компоненты — белок Cas9 и гРНК — для нокаута гена (+ HDR-ДНК-матрица для целевой интеграции трансгена или модификации гена)
Способ введения	Интъекция трансгена в пронуклеус зиготы	Интъекция трансгена в пронуклеус/цитоплазму зиготы
Плюсы	Получение трансгенного животного с полезной модификацией, обусловленной работой трансгена	Высокая частота целевых модификаций; возможность использования нескольких гРНК; встраивается одна копия HDR-ДНК-матрицы (трансген)
Минусы	Случайное встраивание трансгена; разная копияность; низкий уровень трансгенеза — до 3%	Разная частота (иногда высокая) нецелевых событий

Трансгенные мыши

Основными «специализированными» линиями нашего Центра являются гуманизированные трансгенные мыши-биомодели, несущие разные аллели главного комплекса гистосовместимости человека — класса I (HLA class I), предназначенные для исследований в области биомедицины и фармакогенетики, разработки вакцин и таргетных иммунобиологических препаратов. Первые трансгенные мыши этого типа получены с использованием «нативных» генетических конструкций (ГК), представляющих собой полноразмерный ген *HLA* с собственными регуляторными последовательностями. В «гибридных» конструкциях «человеческий» фрагмент был представ-

лен 5'-регуляторной последовательностью и 1-3-экзон-интронным фрагментом, вторая часть была заменена на мышиную. Наиболее перспективными оказались «химерные» ДНК-конструкции, кодирующие β2-микроглобулин человека, антиген-представляющие домены *HLA class I* и структурные домены главного комплекса гистосовместимости мыши (H-2K) (рис. 1).

Конструкции отличаются друг от друга *HLA*-последовательностью (540 п.н.), продуктом интегрированного в геном мыши трансгена является химерный белок (рис. 2).

Нокаутные и трансгенно-нокаутные линии мышей

Целевое редактирование генома — мощный инструмент изучения свойств генов

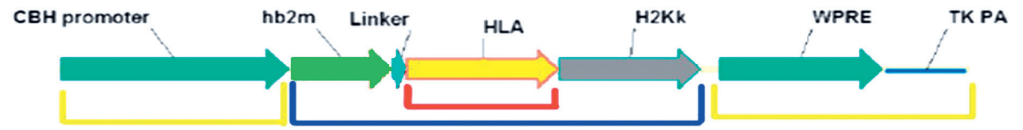


Рис. 1. Схема генных конструкций (тип *HLA* класса I). ГК содержит: регуляторные области рекомбинантного гена (CBH-промотор, посттрансляционный регуляторный элемент WPRE, сигнал полиаденилирования ТКРА); последовательность, кодирующую «химерный» белок (β2-микроглобулин человека; глицин-сериновый линкер; переменная часть — антигенпрезентирующие домены α1 и α2 *HLA* класса I; α3-домен, трансмембранная и эндоплазматическая части молекулы H2K).

Fig. 1. Scheme of gene constructs (type *HLA* class I). GC contains regulatory regions of the recombinant gene (CBH-promoter, posttranslational regulatory element WPRE, TKPA polyadenylation signal); sequence encoding a "chimeric" protein (human β2-microglobulin glycine-serine linker; variable part — antigen-presenting domains α1 an α2 of *HLA* class I; α3-domain, transmembrane and enpseudoplasmic parts of the H2K molecule).

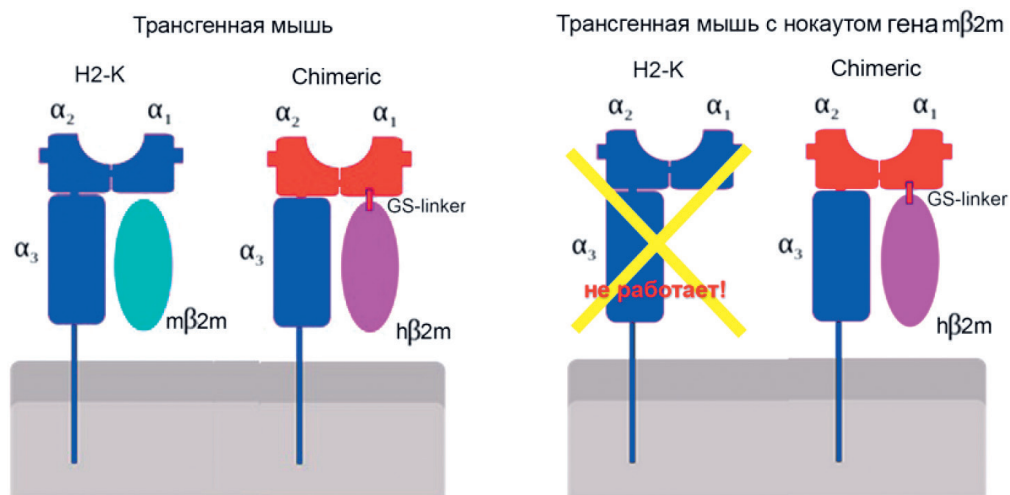


Рис. 2. Молекулы основного комплекса гистосовместимости класса I, представленные на поверхности клеток. Слева: HLA трансгенные мыши. Справа: HLA трансгенные мыши с нокаутом гена $\beta 2$ -микроглобулина мыши.
Fig. 2. Molecules of the major histocompatibility complex of class I, represented on the cell surface. On the left: HLA transgenic mice. On the right: HLA transgenic mice and knockout of the mouse $\beta 2$ -microglobulin gene.

и изменения их нуклеотидной последовательности. Технология геномного редактирования CRISPR/Cas9, позволяющая вносить двухцепочечный разрыв (ДЦР) в ген-мишень, стала наиболее эффективной и применяемой в практике [14]. Основные пути репарации молекулы ДНК, в которой возник ДЦР, — NHEJ и HDR [17]. При NHEJ репарированная ДНК часто содержит мутации — делеции и инсерции [9], используемые для направленного нокаута генов. HDR менее ошибочна, но требуются введения ДНК-донора, с которого должна произойти рекомбинация для репарации ДЦР. Эффективность HDR при редактировании генома клеток животных ниже, чем NHEJ, и обусловлена несколькими факторами: HDR прямо конкурирует с путем репарации NHEJ, активным на протяжении всего клеточного цикла, тогда как HDR ограничена поздней фазой G2 и S клеточного цикла, когда происходит репликация ДНК перед делением клетки [12].

Подбор направляющих РНК. Несмотря на относительную простоту метода CRISPR, специфичность расщепления и эффектив-

ность зависят в первую очередь от выбора сиквенса гидовой (направляющей) РНК (гРНК — gRNA), направляющих эндонуклеазу Cas9 к мишени, последовательность которой имеет минимальное сходство с другими участками генома, а похожие на нее участки не находятся рядом с нуклеотидным мотивом, прилежащим к протоспейсеру (Protospacer Adjacent Motif — PAM), или отличаются от мишени в ближней к PAM части. Использование компьютерных алгоритмов для выбора гРНК позволяет предсказать наиболее удачные последовательности, что резко повысило специфичность редактирования [13]. К настоящему времени создано несколько десятков программ для вычисления наиболее выгодных направляющих последовательностей (мишени, таргеты). Это такие онлайн программы, как SynthegoDesign Tool; Broad Institute GPP sgRNA Designer; CHOPCHOP [16]; CRISPOR [10]; Off-Spotter; Cas-OFFinder; CRISPR-Era; BenchlingCRISPR Guide RNA Design tool и др.

В нашей работе мы использовали программу CRISPOR. Она находит гРНК в за-

данной ДНК-последовательности и ранжирует их по различным показателям, которые оценивают потенциальные побочные эффекты в интересующем геноме и прогнозируют активность в целевой области. Помимо поддержки множества геномов, отличительной особенностью CRISPOR является то, что она помогает в клонировании, экспрессии и проверке направляющих последовательностей. Отображаются перекрывающиеся олигонуклеотиды, праймеры для проверки мишени и нецелевых мутаций, ферменты рестрикции, которые можно скачать в виде таблиц. CRISPOR доступна по адресу <http://crispor.org> [10].

Пример 1. Нокаут гена $\beta 2$ -микроглобулина мыши. Принцип: репарация ДЦР по механизму NHEJ. Сайт для внесения ДЦР искали в 1-м и 2-м экзонах гена

$\beta 2$ -микроглобулина мыши (NC_000068, GeneBank). В качестве исходных данных нуклеотидную последовательность одного из экзонов вносили в активное окно программы CRISPOR, в другой строке выбирали организм хозяина — *Mus Musculus*. Третьим шагом был выбор типа PAM и эндонуклеазы, осуществляющей ДЦР (20bp-NGG — SpCas9). Результаты работы программы представлены на рис. 3.

Для нокаута гена $\beta 2$ -микроглобулина мыши (рис. 2) применяли плазмидный вариант метода CRISPR/Cas9 — pX330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9 (Addgene #42230), предназначенный для экспрессии SpCas9 и химерной направляющей РНК в клетках млекопитающих (рис. 4) [11]. После выбора в активной строке этой плазмиды (далее — pX330) программа

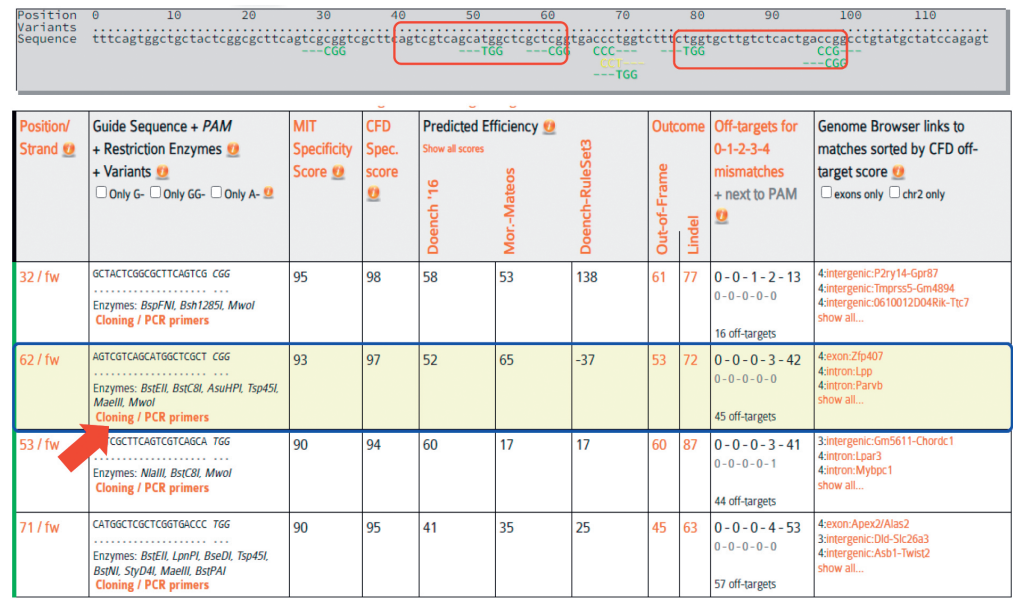


Рис. 3. Результат работы CRISPR. В верхней части — графическое представление входной последовательности с вариантами мишеней CRISPR в первом экзоне. Ниже — фрагмент таблицы с направляющими, с указанием прогностических показателей, номеров и местоположений нецелевых нуклеотидов, ссылками на конструктор праймеров для ПЦР. Выделена последовательность выбранной гРНК.

Fig. 3. Results of CRISPR operation. The upper part gives a graphical representation of the input sequence with variants of CRISPR targets in the first exon. Below is a fragment of a table with guides, indicating prognostic indicators, numbers and locations of non-target nucleotides, and links to a PCR primer constructor. The sequence of the selected gRNA is boxed.

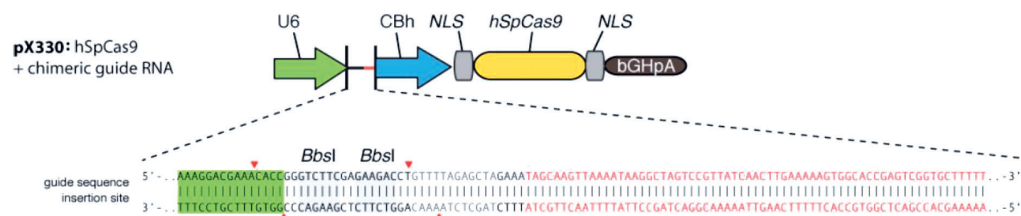


Рис. 4. Основные элементы плазмиды pX330-U6-Chimeric_BB-CBH-hSpCas9, кодирующей эндонуклеазу Cas9 и gРНК (после вставки дуплекса олигонуклеотидов по сайту BbsI).

Fig. 4. Main elements of the plasmid pX330-U6-Chimeric_BB-CBH-hSpCas9 encoding Cas9 endonuclease and gRNA (after insertion of an oligonucleotide duplex at the BbsI site).

вычисляет олигонуклеотиды для клонирования и всю необходимую информацию для дальнейшей верификации мутаций: праймеры для получения ПЦР-ампликонов заданного размера, содержащих мишень (электрофорез в АГ, ПААГ и сиквенс). При необходимости можно получить информацию о сайтах рестрикции для валидации ПЦР-продукта, ПЦР-праймеры для амплификации возможных нецелевых участков.

Как правило, получают несколько плазмид с разными гРНК и в условиях *in vitro* проверяют их эффективность. Для этой цели использовали плазмиду pCAG-EgxxFP, несущую рекомбинантный ген под контролем промотора CAG, кодирующий: 5'- и 3'-фрагменты EGFP с перекрывающимися областями для гомологичной рекомбинации, разделенными сайтом мультиклонирования. Целевой фрагмент гена $\beta 2m$ мыши, содержащий мишени для гРНК, клонируют в плазмиду pCAG-EgxxFP, и клетки HEK293 котрансфицируют плазмидой-мишенью pCAG-EGxxFP и pX330-n. После ДЦР целевой ДНК запускается система репарации, в результате чего восстанавливается ген EGFP и начинается синтез флуоресцентного белка [15].

Таким образом нами получена линия мышей, нокаутная по гену $\beta 2$ -микроглобулина, и несколько линий трансгенно-нокаутных линий мышей HLA class I KO (табл. 1).

Пример 2. Нокаут гена ACE2 мыши. Гомологичная рекомбинация с использо-

ванием генной конструкции ACE2-Tom. Принцип: репарации ДЦР по механизму HDR с использованием ДНК-донора. Трансгенные мыши линии hACE2 получены в результате микроинъекции генетической конструкции donor-hACE2 и pX330-mAce2, кодирующей эндонуклеазу Cas9 и gRNA, специфичную к фрагменту первого экзона гена ACE2 мыши. Мыши этой линии экспрессируют ангиотензин-превращающий фермент 2 человека (ACE2) и флуоресцентный маркерный белок (tdTomato) в эквивалентных количествах. Фланкирование ГК плечами гомологии позволяет ей прицельно встраиваться (knock in — KI — встраивание гена в определенный локус) в ген ACE2, который нокаутируется (рис. 5).

Точность встраивания ГК (реализация HDR, KI) была подтверждена ПЦР-реакциями с использованием пар, содержащих ГК- и ген-специфичный праймер (ампликоны A2 и A4, рис. 5).

От теории к практике: возможности и перспективы

Все созданные нами линии нокаутных и трансгенно-нокаутных мышей получены методом микроинъекции в пронуклеус зиготы модифицированной плазмиды pX330-U6-Chimeric_BB-CBH-hSpCas9 (Addgene #42230), кодирующей и экспрессирующей сайтспецифичную гРНК и эндонуклеазу Cas9. Необходимо отметить, что ДЦР сайта-мишени ДНК достигается совместной работой двух компонентов, образующих рибонуклеопротеиновый (РНП) комплекс:

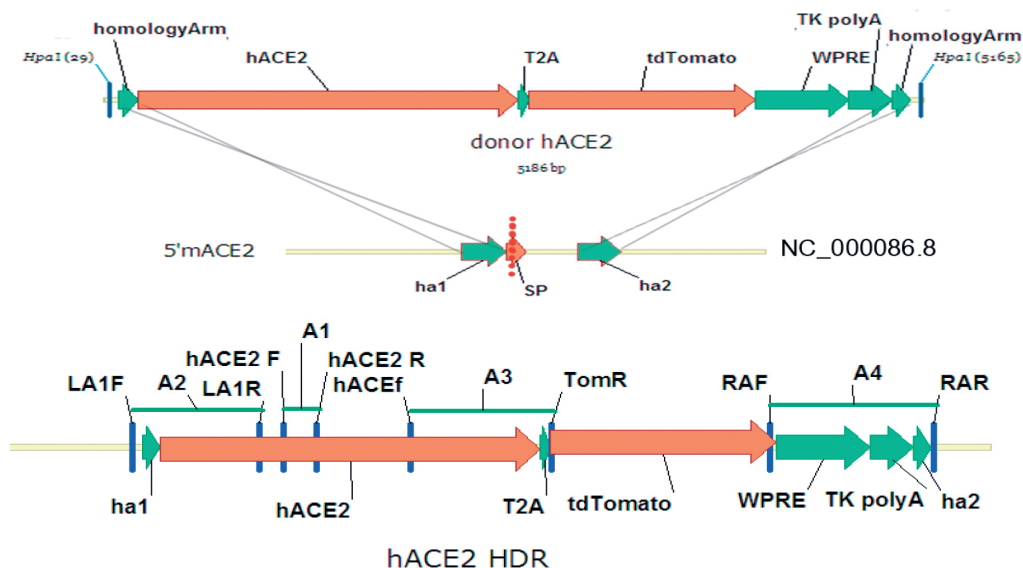


Рис. 5. Схема направленной гомологичной рекомбинации генной конструкции ACE2-Tom и рестриктированного гена-мишени Ace2 мыши (NC_000086.8). Внизу — ген ACE2 со встроенным трансгеном ACE2-Tom. Указаны праймеры для детекции трансгена, HDR встраивания и секвенсы основных фрагментов. ПЦР-ампликоны обозначены как A1–A4.

Fig. 5. Scheme of homologous directed recombination of the ACE2-Tom gene construct and the restricted mouse ACE2 target gene (NC_000086.8). At the bottom, there is the ACE2 gene with the integrated ACE2-Tom transgene. Primers for transgene detection, HDR embedding, and sequence of the main fragments are indicated. PCR amplicons are designated as A1–A4.

гРНК + белок Cas9. РНП комплекс может быть получен тремя способами: 1) микроинъекцией экспрессирующей плазмиды типа рХ330; 2) гРНК + мРНК Cas9; 3) гРНК + белок Cas9. Особенности и характеристики каждого способа приведены в табл. 3. Белок Cas9, полученный в результате реализации любого из трех вариантов, образует стабильный РНП комплекс, а включение в состав белка концевых сигналов ядерной локализации (NLS) способствует доставке в ядро, увеличивая скорость расщепления геномной ДНК.

Использованный нами *плазмидный вариант*, несмотря на привлекательную стоимость и статус «два в одном», проходит самый длинный по биологической реализации путь. Плазмида непрерывно нарабатывает большое количество нуклеазы, в клетке значительно повышается риск по-

явления неспецифических мутаций. Кроме того, существует возможность интеграции плазмидной ДНК в геном хозяина, что однажды было обнаружено в нашей практике.

Тем не менее вопрос приобретения плазмид типа рХ330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9 может быть актуален и в настоящее время. Несколько лет назад единственным вариантом (кроме «из рук-в-руки») был депозитарий <https://www.addgene.org/42230>, где за небольшую плату можно приобрести любую из описанных в литературе плазмид. Относительно недавно появился китайский вариант — <http://www.youbio.cn/>, который, возможно, станет альтернативой Addgene.

Из вариантов РНК-комплекс (гРНК + Cas9 мРНК) или РНП-комплекс (гРНК + Cas9 мРНК) наибольший практический интерес для нас представляет второй. Синтез Cas9 мРНК требует соблюдения ряда

Таблица 3. Варианты работы/доставки комплекса *gRNA* + эндонуклеаза *Cas9*
Table 3. Options for operation/delivery of the *gRNA* + *Cas9* endonuclease complex

Параметр	Плазмидный	РНК-комплекс	РНП-комплекс
Компоненты	CRISPR ДНК-вектор	гРНК + мРНК <i>Cas9</i>	гРНК + белок <i>Cas9</i>
Эффективность	Низкая	Средняя	Высокая
Специфичность	Низкая	Высокая	Высокая
Стоимость	Низкая	Высокая	Высокая
Микроинъекция	Пронуклеус	Цитоплазма	Цитоплазма или пронуклеус
Путь биологической реализации	Ядро (синтез мРНК <i>Cas9</i>) → цитоплазма (синтез белка <i>Cas9</i> , образование РНП комплекса) → ядро (РНП комплекс, ДЦР)	Цитоплазма (синтез белка <i>Cas9</i> , образование РНП комплекса) → ядро (РНП комплекс, ДЦР)	Цитоплазма (РНП комплекс) или ядро (РНП комплекс, ДЦР)
Проверка эффективности	Сложная: котрансформация клеточной культуры, культивирование, флуоресценция	Сложная: котрансформация клеточной культуры, культивирование, флуоресценция	Простая: рестрикция клонированной в плазмиду ДНК-мишени, электрофорез в агарозном геле

требований: наличие матрицы — плазмиды с последовательностью *Cas9* под промотором T7, набора реагентов для транскрипции, условий проведения реакции, очистки полученной мРНК, условий хранения мРНК. Для нас наиболее предпочтительным является использование готового *Cas9* протеина, способного образовывать РНП комплексы с гРНК.

Высокоэффективный рекомбинантный белок SpCas9 (TrueCut Cas9 Protein v2, производитель — Thermo Fisher Scientific) можно приобрести на отечественных сайтах <https://www.dia-m.ru/>, <https://www.laboratori-gii.com/>. Несмотря на высокую стоимость, объем раствора с рабочей дозой 100 нг/мкл для микроинъекций составит 1000 мкл, что способно обеспечить большой объем работы. Альтернатива — белок-нуклеаза *Cas9* от новосибирского производителя («Биолабмикс») — доступен на сайте <https://shop.helicon.ru/> и сайте производителя <https://biolabmix.ru/>.

Направляющая РНК — обязательный элемент CRISPR/Cas системы в любом ее варианте. *In vitro* транскрипция гРНК при возможности использования готовой *Cas9* становится основной операцией, которую нам предстоит освоить для перехода на новый уровень эффективности получения генно-модифицированных животных.

Основные этапы:

Создание ДНК-матрицы

1. Подбор направляющих последовательностей с использованием онлайн-программ (описано выше по тексту).

2. Разработка ДНК-матрицы, содержащей направляющую последовательность (мишень) и промотор T7 РНК-полимеразы перед последовательностью гРНК.

2.1. Использование синтетических «длинных» праймеров (предпочтительный)

Прямой (вариабельный): 64 нуклеотида. N — направляющая последовательность из 20 нуклеотидов (мишень на геномной ДНК).

GAAATTAATACGACTCACTATAGGNNNNNNNNNNNNNNNNNGTTTGTAGAGCTAGAAATAGC

Обратный праймер (стандартный, универсальный): 80 нуклеотидов.

GCACCGACTCGGTGCCACTTTTTC AAGTTGATAACGGACTAGCCTTATTTTAACTTGCTATTTCTAGCTCTAAAAC

Достоинства: универсальность обратного праймера; простота получения ДНК-матрицы; хранение праймеров и ДНК-матрицы не требует специальных условий.

2.2. Вариант получения ПЦР-продукта ДНК-матрицы с готовой рХ330-х, в которой гРНК находится под U6-промотором.



Рис. 6. ПЦР-синтез ДНК-матрицы для транскрипции гРНК *in vitro*.

Fig. 6. PCR synthesis of a DNA template for RNA transcription *in vitro*.

Используют прямой праймер с Т7-про-
мотором.

Минусы: необходимость подготовки
рХ330-х (заказ олигонуклеотидов, рестрик-
ция плазмиды, отжиг праймеров, клони-
рование, лигирование, трансформация
штамма *E. coli*, проверка клонов, наработка
положительного клона, выделение и очистка
рХ330-х). Длительный и трудоемкий вариант.

3. Очистка ДНК-матрицы выделением
из полосы после электрофореза из агароз-
ного геля с использованием стандартного
набора или с помощью набора для выделе-
ния ДНК и РНК из реакционных смесей.

4. Проверка качества и количества очи-
щенной ДНК-матрицы электрофорезом
в ПААГ или агарозном геле. ДНК можно
хранить при температуре -20°C в течение
длительного времени.

Синтез гРНК осуществляется Т7 РНК-
полимеразой на полученной ДНК-матрице:
распознавание Т7-промотора, инициация
транскрипции и образование гРНК, ком-
плементарной ДНК-шаблону. Самый тру-
доемкий и затратный этап подготовки РНП
комплекса. Обычно применяют импортные
наборы:

- «MEGAscript™ T7 Transcription Kit» (Ambion, AM1354) <https://www.fishersci.com>;
- GeneArt Precision gRNA Synthesis Kit, A29377 (Thermo Fisher Scientific) <https://www.dia-m.ru>.

Альтернатива — «Набор для проведения
Т7-транскрипции *in vitro*» <https://biolabmix.ru>.

Ферментативный синтез РНК на ДНК-
матрице ДНК-зависимой РНК-полимеразой

бактериофага Т7. РНК может быть исполь-
зована для систем геномного редактирова-
ния в качестве направляющей РНК и дру-
гих целей.

Очистку гРНК производят на колонках —
например, «MEGAclean™ Transcription
Clean-Up Kit» (Ambion, AM1908) (<https://www.fishersci.com>) или «набора mini
для выделения ДНК и РНК из реакционных
смесей» (<https://biolabmix.ru>). Хранение вы-
деленной РНК при -80°C .

Проведенный анализ методических под-
ходов к реализации высокоэффективного
РНП комплекса CRISPR/Cas показал воз-
можность его применения в условиях обык-
новенной ПЦР-лаборатории с использованием
реактивов отечественного производителя,
например, «Биолабмикс» (Новосибирск),
в качестве альтернативы импортным ре-
активам. Несомненно, развитие и модер-
низация применяемых методов повысят
эффективность получения генно-модифи-
цированных животных-биомodelей.

Закключение

В НЦБМТ ФМБА России получены более
20 линий генно-модифицированных мыш-
шей. В процессе получения ряда мыш-
ей-биомodelей применены методы классиче-
ского трансгенеза: создание и интеграция
в пронуклеус генетических конструкций,
содержащих структурные элементы генов
человека, использование CRISPR/Cas9-
технологии позволило получить линии мыш-
шей с нокаутом собственных генов.

Для каждой линии разработаны методы
верификации трансгена, идентификации

нокаута. Выборочным секвенированием ДНК целевых нуклеотидных последовательностей в поколениях мышей отслеживали устойчивость приобретенных генетических модификаций. Наличие функционально активного трансгена подтверждали не только на уровне транскрипции (мРНК), но и на уровне целевого белка.

Получены полигибридные линии мышей-биомоделей с наличием нескольких трансгенов, а также трансгенно-нокаутные линии мышей. Суть и новизна нашего подхода заключаются в конструировании ГИК для конкретного человека со всеми нюансами генетических особенностей, учитываемая полиморфизм гена-мишени, с дальнейшим изучением на этой мышинной модели средств коррекции и лечения патологии в аспекте персонализированной медицины.

В нашем арсенале также имеется удачный опыт нокаута собственного гена мыши с его заменой геном человека гомологичной рекомбинацией (HDR). Использование CRISPR/Cas9-технологии по сравнению с классическим трансгенезом позволило резко повысить эффективность получения генно-модифицированных мышей. Практически все линии в первых поколениях представлены несколькими сублини-

ями, что позволило нам проводить более эффективную селекцию. Наш опыт показал, что применение ГИК с плазмидной реализацией имеет ряд ограничений — случайное встраивание трансгена; разная копияность; низкий уровень трансгенеза — до 3%, тогда как использование CRISPR/Cas9-метода в виде рибонуклеопротеиновых комплексов существенно повысит эффективность и специфичность встраивания, повысит уровень частоты целевых модификаций; даст возможность использовать несколько гРНК; возможность интеграции одной копии HDR-ДНК-матрицы (трансген). Высокая эффективность РНП комплексов CRISPR/Cas9 позволит нам получать не только мышей-биомоделей, но и естественным образом подойти к созданию востребованных для биомедицинских исследований генно-модифицированных кроликов, крыс и других животных.

Многолетний опыт показал, что весь комплекс генетических исследований для получения новых трансгенных линий мы можем осуществлять с помощью реактивов и наборов отечественного производителя, что дает возможность совершенствовать нашу методическую базу для воплощения планов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко Н.Н., Рябых В.П., Каркищенко В.Н., Колоскова Е.М. Создание гуманизированных мышей для фармакотоксикологических исследований (успехи, неудачи и перспективы). *Биомедицина*. 2014;1(3):4–22. [Karkischenko N.N., Ryabykh V.P., Karkischenko V.N., Koloskova E.M. Sozdanie gumanizirovannykh myshey dlya farmakotoksikologicheskikh issledovaniy (uspekhi, neudachi i perspektivy) [Creation of humanized mice for pharmacotoxicological research (successes, failures and prospects)]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2014;1(3):4–22. (In Russian)].
2. Каркищенко В.Н., Рябых В.П., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С., Езерский В.А., Колоскова Е.М., Лазарев В.Н., Максименко С.В., Петрова Н.В., Столярова В.Н., Трубицына Т.П. Молекулярно-генетические аспекты технологии получения трансгенных мышей с интегрированными генами
3. N-ацетилтрансферазы (NAT1 и NAT2) человека. *Биомедицина*. 2016;1:4–17. [Karkischenko V.N., Ryabykh V.P., Karkischenko N.N., Dulya M.S., Ezerskiy V.A., Koloskova E.M., Lazarev V.N., Maksimenko S.V., Petrova N.V., Stolyarova V.N., Trubitsyna T.P. Molekulyarno-geneticheskie aspekty tekhnologii polucheniya transgennykh myshey s integrirovannymi genami N-atsetiltransferazy (NAT1 i NAT2) cheloveka [Molecular and genetic aspects of the technology for producing transgenic mice with integrated genes of human N-acetyltransferase (NAT1 and NAT2)]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2016;1:4–17. (In Russian)].
3. Каркищенко В.Н., Болотских Л.А., Капанадзе Г.Д., Каркищенко Н.Н., Колоскова Е.М., Максименко С.В., Матвеев Е.Л., Петрова Н.В., Рябых В.П., Ревякин А.О., Станкова Н.В., Семенов Х.Х. Создание линий трансгенных животных-моделей

- с генами человека NAT1 и NAT2. *Биомедицина*. 2016;1:74–84. [Karkischenko V.N., Bolotskikh L.A., Kapanadze G.D., Karkischenko N.N., Koloskova E.M., Maksimenko S.V., Matveyenko E.L., Petrova N.V., Ryabykh V.P., Revyakin A.O., Stankova N.V., Semenov Kh.Kh. Sozdaniye liniy transgennykh zhivotnykh-modeley s genami cheloveka NAT1 i NAT2 [Creation of lines of transgenic animal models with human genes NAT1 and NAT2]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2016;1:74–84. (In Russian)].
4. Каркищенко В.Н., Берзина А.Г., Петрова Н.В., Помыткин И.А., Глотова Е.С., Петров Д.В., Таболякова Л.А., Болотских Л.А., Ларюшина Н.А. Доказательство наличия целевых белков — β 2m hom и HLA u гуманизированных трансгенных мышей линий HLA-A*02:01, HLA-B*07:02 и HLA-C*07:02. *Биомедицина*. 2024;20(2):32–44. [Karkischenko V.N., Berzina A.G., Petrova N.V., Pomytkin I.A., Glotova E.S., Petrov D.V., Taboyakova L.A., Bolotskikh L.A., Laryushina N.A. Dokazatel'stvo nalichiya celevykh belkov — β 2m hom i HLA u gumanizirovannykh transgennykh myshej linij HLA-A*02:01, HLA-B*07:02 i HLA-C*07:02 [Evidence for the Presence of β 2m hom Target Proteins and HLA in Humanized Transgenic Mice of HLA-A*02:01, HLA-B*07:02, and HLA-C*07:02 Lines]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2024;20(2):32–44. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-2-32-44.
5. Каркищенко Н.Н., Лазарев В.Н., Манувера В.А., Бобровский П.А., Петрова Н.В., Колоскова Е.М., Глотова Е.С. Принципы создания генно-инженерной конструкции для получения гуманизированных трансгенных мышей, несущих ген HLA-C*07:02:01:01, как прообраз инновационных трансгенно-нокаутных биомоделей. *Биомедицина*. 2024;20(1):8–20. [Karkischenko N.N., Lazarev V.N., Manuvera V.A., Bobrovsky P.A., Petrova N.V., Koloskova E.M., Glotova E.S. Principy sozdaniya genno-inzhenernoj konstrukcii dlya polucheniya gumanizirovannykh transgennykh myshej, nesushchih gen HLA-C*07:02:01:01, kak proobraz innovatsionnykh transgenno-nokautnykh biomodelej [Principles of Creation of a Genetic Engineering Construction for Obtaining Humanized Transgenic Mice with HLA-C*07:02:01:01, as a Promote of Innovative Transgenic and Knockout Biomodels]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2024;20(1):8–20. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-1-8-20.
6. Каркищенко В.Н., Петрова Н.В., Савченко Е.С., Огнева Н.С., Колоскова Е.М., Максименко С.В., Манувера В.А., Бобровский П.А., Лазарев В.Н. Создание полных гибридных ДНК-конструкций с геном человека HLA-A*02:01:01:01. *Биомедицина*. 2021;17(1):10–23. [Karkischenko V.N., Petrova N.V., Savchenko E.S., Ogneva N.S., Koloskova E.M., Maksimenko S.V., Manuvera V.A., Bobrovsky P.A., Lazarev V.N. Sozdanie polnih gibridnih DNK-konstrukcij s genom cheloveka HLA-A*02:01:01:01 [Chimeric Construct Engineering with Human Variant HLA-A*02:01:01:01]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2021;17(1):10–23. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-17-1-10-23.
7. Каркищенко Н.Н., Глотова Е.С., Петрова Н.В., Слободенюк В.В., Ларюшина Н.А., Петров Д.В., Васильева И.А., Дерябин К.Е. Генетический скрининг новой трансгенной гуманизированной по HLA-A*02:01:01:01 и h β 2m линии мышей. *Биомедицина*. 2023;19(3E):10–24. [Karkischenko N.N., Glotova E.S., Petrova N.V., Slobodenyuk V.V., Laryushina N.A., Petrov D.V., Vasil'eva I.A., Deryabin K.E. Geneticheskij skrinin novoj transgennoj gumanizirovannoj po HLA-A*02:01:01:01 i h β 2m linii myshej [Genetic Screening of a New Transgenic Mouse Line Humanized for HLA-A*02:01:01:01 and h β 2m]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2023;19(3E):10–24. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2713-0428-19-3E-10-24.
8. Савченко Е.С., Огнева Н.С., Каркищенко Н.Н. Эмбриологические аспекты создания новой гуманизированной трансгенной линии мышей с интегрированным геном человека HLA-A*02:01:01:01. *Биомедицина*. 2022;18(4):10–23. [Savchenko E.S., Ogneva N.S., Karkischenko N.N. Embriologicheskie aspekty sozdaniya novoj gumanizirovannoj transgennoj linii myshej s integrirovannym genom cheloveka HLA-A*02:01:01:01 [Embryological Aspects of Creating a New Humanized Transgenic Mouse Line with an Integrated Human Gene HLA-A*02:01:01:01]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2022;18(4):10–23. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-18-4-10-23.
9. Chang H., Pannunzio N.R., Adachi N., Lieber M.R. Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017;18(8):495–506. DOI: 10.1038/nrm.2017.48.
10. Concordet J.P., Haeussler M. CRISPOR: intuitive guide selection for CRISPR/Cas9 genome editing experiments and screens. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(W1):W242–W245. DOI: 10.1093/nar/gky354.
11. Cong L., Ran F.A., Cox D., Lin S., Barretto R., Habib N., Hsu P.D., Wu X., Jiang W., Marraffini L.A., Zhang F. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*. 2013;339(6121):819–823. DOI: 10.1126/science.1231143.
12. Heyer W.D., Ehmsen K.T., Liu J. Regulation of homologous recombination in eukaryotes. *Annu. Rev. Genet.* 2010;44:113–139. DOI: 10.1146/annurev-genet-051710-150955.
13. Hsu P.D., Scott D.A., Weinstein J.A., Ran F.A., Konermann S., Agarwala V., Li Y., Fine E.J., Wu X., Shalem O., Cradick T.J., Marraffini L.A., Bao G., Zhang F. DNA targeting specificity of RNA-guided Cas9 nucleases. *Nat. Biotechnol.* 2013;31(9):827–832. DOI: 10.1038/nbt.2647.
14. Jinek M., Chylinski K., Fonfara I., Hauer M., Doudna J.A., Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816–821. DOI: 10.1126/science.1225829.

15. Mashiko D., Fujihara Y., Satouh Y., Miyata H., Isotani A., Ikawa M. Generation of mutant mice by pronuclear injection of circular plasmid expressing Cas9 and single guided RNA. *Sci. Rep.* 2013;3:3355. DOI: 10.1038/srep03355.
16. Montague T.G., Cruz J.M., Gagnon J.A., Church G.M., Valen E. CHOPCHOP: a CRISPR/Cas9 and TALEN web tool for genome editing. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Web Server issue):W401–W407. DOI: 10.1093/nar/gku410.
17. Symington L.S., Gautier J. Double-strand break end resection and repair pathway choice. *Annu. Rev. Genet.* 2011;45:247–271. DOI: 10.1146/annurev-genet-110410-132435.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каркищенко Николай Николаевич, акад. РАРАН, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Nikolay N. Karkischenko, Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Колоскова Елена Михайловна*, к.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;

e-mail: heleko3@yandex.ru

Elena M. Koloskova*, Cand. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: heleko3@yandex.ru

Петрова Наталья Владимировна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: m-sklad@yandex.ru

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

e-mail: m-sklad@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

АНАЛИЗ ПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ *PRUNELLA GRANDIFLORA* L. ОТНОСИТЕЛЬНО ГЕНО- И ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТОПОЗИДА НА МОДЕЛИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*, МУТАНТНЫХ ПО ГЕНУ *FOXO*

Д.Г. Жудловский¹, Я.Н. Бобков¹, О.Н. Антосюк², В.В. Костенко^{1,*}

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
420008, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18

² ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
620002, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Мира, 19

Проблема поиска эффективной терапии против онкологических заболеваний остается одной из самых острых в современном здравоохранении. Побочные эффекты лекарственных препаратов для химиотерапии зачастую снижают иммунитет и приводят к множественным осложнениям. Целью данной работы являлась оценка протекторных свойств *Prunella grandiflora* L. по отношению к токсическому и генотоксическому воздействию этопозиды на модели *Drosophila melanogaster* с мутациями в гене *dFOXO*. Линии мух Oregon-R и Foxo25 культивировались на среде с добавлением этопозиды в концентрации 0,04 мкг/мл, 10% спиртового экстракта *P. grandiflora* и с совместным введением данных компонентов. В ходе работы было установлено, что экстракт *P. grandiflora* не обладает токсическим действием и проявляет антигенотоксические, геропротекторные и нейропротекторные свойства по отношению к эффектам противоопухолевого препарата этопозиды.

Ключевые слова: дрозофила, этопозид, экстракт, генотоксичность, нейропротектор, жизнеспособность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жудловский Д.Г., Бобков Я.Н., Антосюк О.Н., Костенко В.В. Анализ протекторных свойств *Prunella grandiflora* L. относительно гено- и цитотоксического действия этопозиды на модели *Drosophila melanogaster*, мутантных по гену *FOXO*. *Биомедицина*. 2025;21(3):25–29. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-25-29>

Поступила 22.04.2025

Принята после доработки 23.06.2025

Опубликована 10.09.2025

PROTECTIVE PROPERTIES OF *PRUNELLA GRANDIFLORA* L. REGARDING THE GENO- AND CYTOTOXIC EFFECTS OF ETOPOSIDE IN A *DROSOPHILA MELANOGASTER* MODEL WITH MUTATIONS IN THE *FOXO* GENE

Dmitry G. Zhudlovsky¹, Yaroslav N. Bobkov¹, Olga N. Antosyuk², Victoria V. Kostenko^{1,*}

¹ Kazan (Volga Region) Federal University
420008, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, Kremlevskaya Str., 18

² Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin
620002, Russian Federation, Yekaterinburg, Mira Str., 19

The search for effective therapies against oncological diseases remains one of the most acute problems in modern healthcare. The side effects of chemotherapy drugs often reduce immunity and lead to multiple complications. In this work, we aimed to evaluate the protective properties of *Prunella grandiflora* L. against the toxic and genotoxic effects of etoposide using a *Drosophila* model with mutations in the *dFOXO* gene. *Oregon-R* and *Foxo25* fly lines were cultured on a medium with the addition of etoposide at a concentration of 0.04 µg/ml and 10% alcoholic extract of *P. grandiflora*, as well as with the combined introduction of these components. The experiment established no toxic effect of *P. grandiflora* and its antigenotoxic, geroprotective, and neuroprotective properties in relation to the effects of the antitumor drug etoposide.

Keywords: drosophila, etoposide, extract, genotoxicity, neuroprotector, viability

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

For citation: Zhudlovsky D.G., Bobkov Ya.N., Antosyuk O.N., Kostenko V.V. Protective Properties of *Prunella grandiflora* L. Regarding the Geno- and Cytotoxic Effects of Etoposide in a *Drosophila melanogaster* Model with Mutations in the *FOXO* gene. *Journal Biomed.* 2025;21(3):25–29. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-25-29>

Submitted 22.04.2025

Revised 23.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Онкологические заболевания являются одной из самых актуальных проблем в современном здравоохранении. Их опасность заключается не только в патологическом воздействии на организм самой опухоли, но и в токсическом действии химиотерапии. Цитостатики, используемые в химиотерапии, характеризуются наличием как основного (противоопухолевого) эффекта, так и разнообразных побочных эффектов, в частности общетоксических и генотоксических [2]. Для снижения побочных эффектов исследуются различные протекторы, большинство которых представляют собой экстракты лекарственных растений с комплексом различных компонентов [1]. Выявление защитных свойств таких веществ оценивается на модельных организмах, биология, физиология, а также геном которых хорошо изучены [6].

Drosophila melanogaster (*D. melanogaster*) является моделью для предварительной оценки воздействия неблагоприятных факторов на организм человека [5]. Из литературы известно, что ген *dFOXO* у *D. melanogaster* проявляет высокую гомологию с геном *FOXO* человека [4]. Факторы

транскрипции *FOXO* регулируют несколько сигнальных путей и являются ключевыми регуляторами экспрессии генов. *FOXO* обычно считаются супрессорами опухолей, но есть данные, что они также могут играть роль в регуляции метаболизма рака и ангиогенеза [3].

Цель работы — оценить протекторные свойства *Prunella grandiflora* L. по отношению к токсическому и генотоксическому воздействию этопозида на модели *Drosophila melanogaster* с мутациями в гене *dFOXO*.

Материалы и методы

В исследовании использовались линии мух *Oregon* и *Foxo25*. Линия *Oregon* является одной из наиболее часто используемых линий дикого типа в качестве контроля в генетических исследованиях. Линия *Foxo25* имеет нонсенс-мутацию в гене *dFOXO* в результате точечной замены нуклеотида G на A во второй/третьей позиции кодона Trp (14067088) в правом плече хромосомы 3 в локусе 88A5–88A8.

Траву *P. grandiflora* собрали в фазу цветения в Красноуфимском районе

Свердловской области в 2021 г. Навеску травы черноголовки крупноцветковой в количестве 0,8 г экстрагировали в 10 мл 70%-го спирта в течение 24 ч. Также в работе использовали препарат «Этопозид» 20 мг/мл в р-ре для инъекций («Веро-фарм Эбеве», Россия).

Мух содержали в стеклянных чашках на стандартной сахарно-дрожжевой питательной среде с добавлением 2,4 мл 10%-го экстракта *P. grandiflora* к питательной среде объемом 17,6 мл, этопозиды в концентрации 0,04 мкг/мл питательной среды и смеси данных компонентов, а также на контрольной среде.

Измерение локомоторной активности дрозофил проводили, используя метод вертикального подъема насекомых в пробирке ($d=20$ mm) на расстоянии 10 см в течение 10 с, затем рассчитывая индекс локомоции по % особей, достигших отметку, к общему числу тестируемых объектов. В эксперименте тестировались группы по 10–20 особей в трех повторах в каждом варианте опыта.

Уровень ДНК повреждений в клетках кишечника дрозофил определяли с использованием метода ДНК-комет. Метод

ДНК-комет включал в себя: отбор личинок 3-го возраста всех исследуемых вариантов в количестве 20 особей, выделение кишечника в солевом р-ре Позля (15 mM NaCl; 6,4 mM NaH_2PO_4 ; 42 mM KCl; 7,9 mM CaCl_2 ; 1,8 mM KHCO_3 ; 20,8 mM MgSO_4 ; pH=6,95), гомогенизацию биоматериала, этап лизиса, электрофореза, окрашивания красителем SyberGreen и микроскопирование. Согласно полученным фотографиям производили ранжирование типов повреждения ДНК в различных экспериментальных группах и вычисляли индекс ДНК-комет (ИДК). Для каждого варианта эксперимента было приготовлено по три стекла и подсчитано 50 клеток (150 клеток на один вариант).

Результаты и их обсуждение

Анализ данных, полученных в тесте по изучению влияния этопозиды на формирование нейромышечной активности, показывает, что в линии дикого типа по сравнению с контрольной группой наблюдается достоверное снижение индекса локомоции на 63% ($p<0,0001$), что указывает на нейротоксичные свойства данного цитостатика (рис.).

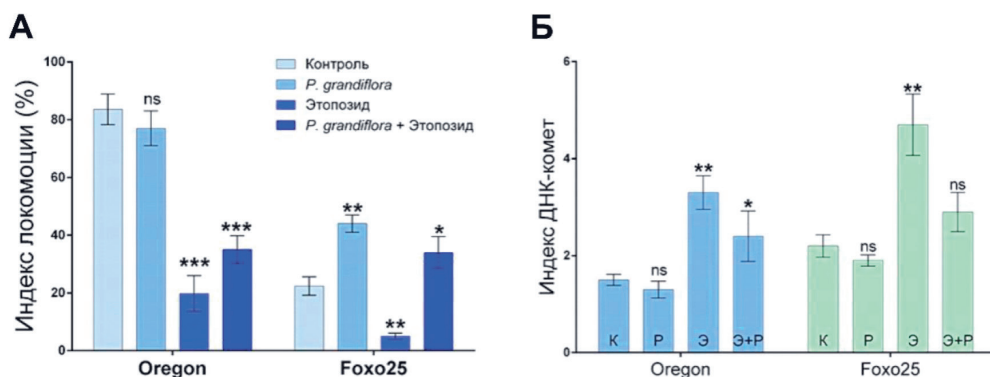


Рис. Влияние *P. grandiflora* в отношении этопозиды на двигательную активность (А) и на возникновение ДНК-повреждений в клетках кишечника (Б) имаго дрозофил с мутацией в гене *FOXO25*.

Fig. Effect of *P. grandiflora* in relation to etoposide on motor activity (А) and on the occurrence of DNA damage in intestinal cells (Б) of adult *Drosophila* with a mutation in the *FOXO25* gene.

Анализ поведения мутантов по гену *dFOXO*, выращенных на стандартной диете, показывает, что у мутантных мух наблюдается резкое снижение значения индекса локомоции по сравнению с линией дикого типа, в 3,6 раза ($p < 0,0001$). В группе мутантов *Foxo25*, получавшей этопозид, доля активных особей составляет только 5%. Культивирование мутантов *Foxo25* на среде с комбинацией цитостатика и растительного экстракта приводит к достоверному увеличению двигательной активности по сравнению с опытной группой, которая получала этопозид, на 29% ($p < 0,005$).

Было выявлено, что мухи с мутацией в гене *FOXO*, выращенные при стандартных условиях культивирования, характеризуются по сравнению с линией дикого типа увеличением на 32% частоты ДНК-повреждений в клетках кишечника. Индекс ДНК-комет для линии *Foxo25* в опыте с этопозидом увеличивается по сравнению с контролем на 54% ($p < 0,05$). Одновременное введение мухам этопозид и экстракта снижает индекс ДНК-

повреждений в клетках кишечника мутантных мух на 39% по сравнению с опытной группой, получавшей этопозид ($p > 0,07$).

Закключение

Полученные в данной работе результаты позволяют заключить, что экстракт из *P. grandiflora* не оказывает токсичного действия и проявляет геро- и нейропротекторные свойства в отношении биологической модели *D. melanogaster*, но о его протекторной роли в отношении токсичного действия этопозида однозначные выводы пока делать рано. Выявленные свойства *P. grandiflora* делают его важным природным сырьем, которое предположительно может быть использовано в качестве основы для профилактики нейродегенеративных и социально значимых возрастных заболеваний. Наличие протекторных свойств в отношении противоопухолевого препарата этопозид может быть использовано в области персонализированной медицины при планировании комплексной терапии, а также на посттерапевтическом этапе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Антосюк О.Н., Болотник Е.В., Постовалова А.С. Протекторный эффект экстракта *Prunella grandiflora* L. относительно токсического воздействия этопозид на примере *Drosophila melanogaster*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):7–11. [Antosyuk O.N., Bolotnik E.V., Postovalova A.S. Protekornyj effekt ekstrakta *Prunella grandiflora* L. otноситel'no toksicheskogo vozdejstviya etopozida na primere *Drosophila melanogaster* [Protective effect of the *Prunella grandiflora* L. extract in relation to the toxic effect of etoposide through the example of *Drosophila melanogaster*]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):7–11. (In Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-7-11.
2. Altun I., Sonkaya A. The Most Common Side Effects Experienced by Patients Were Receiving First Cycle of Chemotherapy. *Iranian J. of Public Health*. 2018;47(8):1218–1219.
3. Beretta G.L., Corno C., Zaffaroni N., Perego P. Role of FoxO Proteins in Cellular Response to Antitumor Agents. *Cancers*. 2019;11(1):90.
4. Kramer J.M., Davidge J.T., Lockyer J.M., Staveley B.E. Expression of Drosophila FOXO regulates growth and can phenocopy starvation. *BMC Developmental Biology*. 2003;3:5.
5. Rasool R., Ganai B. *Prunella vulgaris* L. A Literature Review on its Therapeutic Potentials. *Pharmacologia*. 2013;4:441–448.
6. Sandner G., König A., Wallner M., Weghuber J. Alternative model organisms for toxicological fingerprinting of relevant parameters in food and nutrition. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2022;62(22):5965–5982.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жудловский Дмитрий Геннадьевич, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;
e-mail: dgzhudlovskiy@kpfu.ru

Dmitry G. Zhudlovsky, Kazan (Volga Region) Federal University;
e-mail: dgzhudlovskiy@kpfu.ru

Бобков Ярослав Николаевич, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;
e-mail: YarikBB@mail.ru

Yaroslav N. Bobkov, Kazan (Volga Region) Federal University;
e-mail: YarikBB@mail.ru

Антосюк Ольга Николаевна, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»;
e-mail: antosuk-olga@mail.ru

Olga N. Antosyuk, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin;
e-mail: antosuk-olga@mail.ru

Костенко Виктория Викторовна*, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;
e-mail: vykostenko1@gmail.com

Viktoria V. Kostenko*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Kazan (Volga Region) Federal University;
e-mail: vykostenko1@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

АДАПТЕР АНАЛИЗА γ -ОСЦИЛЛЯЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЖИВОТНЫХ ДЛЯ СКРИНИНГА ЭФФЕКТОВ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

С.Ю. Харитонов, Ю.В. Фокин*, Н.Н. Каркищенко

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

Высокочастотные составляющие активности головного мозга (γ -ритмы, свыше 30 Гц) являются ключевыми маркерами когнитивных процессов. Их изучение актуально для диагностики, лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний и обсессивно-компульсивных расстройств, включая шизофрению, эпилепсию, болезнь Альцгеймера и др., а также для разработки и скрининга эффектов лекарственных препаратов. Однако отсутствие серийного производства оборудования с необходимыми для исследования техническими параметрами, готовых инвазивных систем с возможностью анализа высокочастотного диапазона активности головного мозга, а также сложившаяся геополитическая ситуация подтолкнули нас к созданию собственного усилителя биопотенциалов.

Ключевые слова: электрограммы головного мозга, гамма-ритмы, нормализация, когнитивные функции, нейротропные средства, фармако-ЭЭГ-анализ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУН НЦБМТ ФМБА России по теме «Установление роли гамма-диапазона нормированных электрограмм головного мозга животных в интрацентральных механизмах ноотропных эффектов» (шифр: «Ноотроп-2024»).

Благодарности: авторы выражают благодарность Давберу Б.А. за инженерные решения при изготовлении оборудования.

Для цитирования: Харитонов С.Ю., Фокин Ю.В., Каркищенко Н.Н. Адаптер анализа γ -осцилляций головного мозга животных для скрининга эффектов нейротропных средств и когнитивных функций. *Биомедицина*. 2025;21(3):30–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-30-34>

Поступила 10.04.2025

Принята после доработки 24.07.2025

Опубликована 10.09.2025

ADAPTER FOR ANALYSIS OF ANIMAL BRAIN γ -OSCILLATION FOR SCREENING THE EFFECTS OF NEUROTROPIC DRUGS AND COGNITIVE FUNCTIONS

Sergey Yu. Kharitonov, Yuriy V. Fokin*, Nikolay N. Karkischenko

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

High-frequency components of brain activity (γ -rhythms, over 30 Hz) are the key markers of cognitive processes. Their study is relevant for diagnostics, treatment, and prevention of neurodegenerative diseases and obsessive-compulsive disorders, including schizophrenia, epilepsy, Alzheimer's disease, etc., as well as for the development and screening of drug effects. The lack of serially-produced equipment with the technical parameters required for research and ready-made invasive systems with the capacity to analyze the high-frequency range of brain activity, as well as the current geopolitical situation, prompted us to create a domestic biopotential amplifier.

Keywords: brain electrograms, gamma rhythms, normalization, cognitive functions, neurotropic agents, pharmaco-EEG analysis

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

Funding: the work was carried out within the framework of the state assignment of the Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia on the topic “Establishing the role of the gamma range of normalized electrograms of the animal brain in the intracentral mechanisms of nootropic effects” (code: “Nootrop-2024”).

Acknowledgments: the authors express their gratitude to Davber B.A. for engineering solutions in the manufacture of equipment.

For citation: Kharitonov S.Yu., Fokin Yu.V., Karkischenko N.N. Adapter for Analysis of Animal Brain γ -Oscillation for Screening the Effects of Neurotropic Drugs and Cognitive Functions. *Journal Biomed.* 2025;21(3):30–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-30-34>

Submitted 10.04.2025

Revised 24.07.2025

Published 10.09.2025

Конструкторская идея и технические решения

Основными задачами при моделировании усилителя биопотенциалов является выбор микропроцессора, аналого-цифрового преобразователя (АЦП) и проектирование материнской платы устройства, соответствующих требованиям по размещению компонентов и электрическим соединениям.

В качестве основного вычислительного устройства для управления прибором был выбран легкодоступный и простой в программировании комплекс на основе отладочной платы с микропроцессором

LGT8F328P. Это решение позволило эффективно организовать управление АЦП, двухканальными переключателями, обеспечивающими отключение заданных областей (зон) головного мозга для регистрации электрограмм, а также минимизировать размер оборудования. Для деактивации каналов используются четыре двухканальных переключателя с импедансом ≤ 50 Ом и временем переключения ≤ 10 мкс.

Параметры электрограмм головного мозга регистрировались с помощью имплантированных никромовых электродов и устройства серии QMBox (комплекса

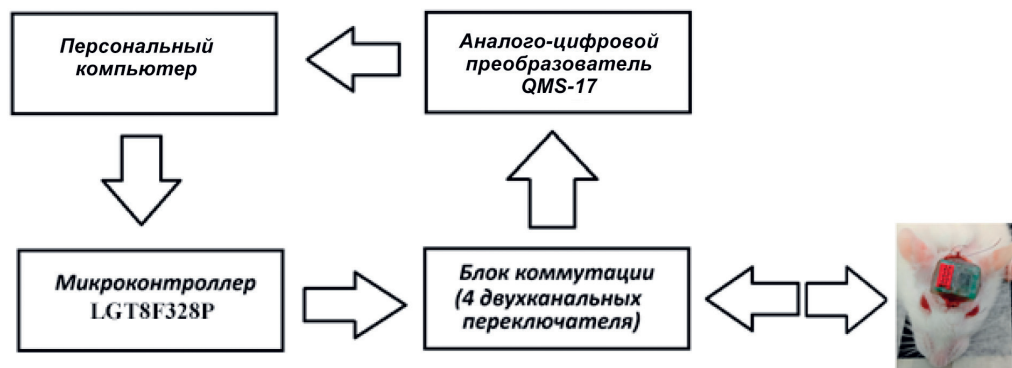


Рис. Схема усилителя биопотенциалов для исследования высокочастотных параметров активности головного мозга.

Fig. Scheme of the biopotential amplifier for studying high-frequency parameters of brain activity.

QMS17), содержащего 16-битный АЦП с частотой дискретизации до 1 МГц, что позволило достичь необходимой точности.

Печатная материнская плата была спроектирована в кросс-платформенной веб-ориентированной среде автоматизации проектирования электроники Easy EDA, с особым вниманием к минимизации длины соединений, что является критически важным требованием при работе с высокочастотными сигналами.

Схема разработанного устройства представлена на рисунке.

Аппаратная архитектура

Основные параметры устройства отражены в табл. 1, 2.

Алгоритмы обработки и нормирования

Для обеспечения точности результатов анализа выполнялась математическая обработка параметров высокочастотных сигналов электрической активности головного мозга, основанная на классических и нетривиальных принципах (преобразование Фурье, Гильберта — Хуанга и др.).

Нормирование электрограмм осуществлялось с использованием арктангенциальной функции:

$$V_{\text{нормированное}} = \text{atan}\left(\frac{V_{\text{воздействия}}}{V_{\text{фона}}}\right).$$

Для минимизации спектральных искажений при обработке сигналов использовались оконные функции Блэкмена — Харриса:

$$w(n) = a_0 - a_1 \cdot \cos\left(\frac{2 \cdot \pi \cdot n}{N-1}\right) + a_2 \cdot \cos\left(\frac{4 \cdot \pi \cdot n}{N-1}\right) - a_3 \cdot \cos\left(\frac{6 \cdot \pi \cdot n}{N-1}\right).$$

Этапы реализации и верификация

После выполнения пайки и сборки оборудования проводились пусконаладочные работы: отладка программного обеспечения, тестирование коммутации, калибровка устройства. Верификация данных осуществляется в биомедицинских и доклинических исследованиях на мелких и средних лабораторных животных с имплантированными полумикроэлектро-

Таблица 1. Модуль управления усилителя биопотенциалов для исследования высокочастотных параметров активности головного мозга

Table 1. Control module of the biopotential amplifier for studying high-frequency parameters of brain activity

Компонент	Параметры	Функция
Микропроцессор LGT8F328P	Частота 16 МГц, шиотно-импульсная модуляция 12 бит	Управление периферийными устройствами
Цифро-аналоговый преобразователь (ЦАП) AD5667	Частота 10 МГц, шиотно-импульсная модуляция 16 бит	Преобразование цифрового сигнала в аналоговый
Усилитель	LM358DR (G=100 дБ)	Предусиление сигнала
Реле	DSW1-DSW4 (<10 мкс)	Выбор зоны регистрации

Таблица 2. Модуль регистрации усилителя биопотенциалов для исследования высокочастотных параметров активности головного мозга

Table 2. Module for recording the biopotential amplifier for studying high-frequency parameters of brain activity

Компонент	Параметры	Функция
Электроды	Нихром (R>10 МОм)	Снятие сигналов
Усилитель	LM358DR (G=100 дБ)	Предусиление сигнала
АЦП QMS17	Частота 1 МГц/канал, широтно-импульсная модуляция 24 бит	Оцифровка сигнала
Изоляция	Цапон-лак (USP Class VI)	Защита от биоагрессивных сред

дами в компетентные зоны головного мозга, управляющие когнитивными процессами и модулирующие интрацентральные отношения [1–5].

Преимущества разработанного усилителя биопотенциалов

Разработанный нами усилитель биопотенциалов продемонстрировал следующие параметры, позволяющие выполнять анализ γ -ритмов головного мозга с высокой точностью:

- частота дискретизации — до 1 МГц;
- время переключения каналов ≤ 10 мкс;
- погрешность спектральной плотности — не более $\pm 2\%$.

Заключение

Создание уникального инструмента для исследования мозга базируется на слаженном взаимодействии инженерной мысли и нейробиологических задач.

Разработанный усилитель биопотенциалов на базе доступных компонентов (LGT8F328P, QMS17) позволяет осуществить регистрацию и анализ высокочастотных γ -ритмов головного мозга (свыше 30 Гц) в условиях ограниченных ресурсов. Устройство демонстрирует высокую точность (дискретизация до 1 МГц, погрешность $\leq \pm 2\%$), минимальное время переключения каналов (≤ 10 мкс) и аппаратную модуляцию сигнала. Точность, модульность, мобильность, программируемость оборудования и доступность его составных элементов, а также успешная верификация в биомедицинских и доклинических исследованиях на лабораторных животных подтверждают эффективность аппаратно-программного комплекса для исследований когнитивных функций, нейродегенеративных заболеваний и разработки нейротерапевтических методов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализации электрограмм головного мозга. *Биомедицина*. 2019; 15(1):12–34. [Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. Neirovizualizaciya effektivov psihoaktivnyh sredstv posredstvom normalizacii elektrogramm golovnogogo mozga [Neuroimaging of the Effects of Psychoactive Substances by Means of Normalization of Brain Electrograms]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2019;15(1):12–34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-12-34.
2. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Люблинский С.Л., Помыткин И.А., Алимкина О.В., Таболякова Л.А., Капцов А.В., Борисова М.М., Каркищенко Н.Н. Центральные механизмы липосомированных форм ацетилхолина и инсулина посредством анализа когнитивных, психоэмоциональных и поведенческих параметров крыс. *Биомедицина*. 2022;18(1):32–55. [Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Lyublinskiy S.L., Pomytkin I.A., Alimkina O.V., Taboyakova L.A., Kaptsov A.V., Borisova M.M., Karkischenko N.N. Centralnye mehanizmy liposomirovannyh form acetilholina i insulina posredstvom analiza kognitivnyh, psihoemocional'nyh i povedencheskikh parametrov krys [Central mechanisms of liposomal forms of acetylcholine and insulin through analysis of cognitive, psychoemotional and behavioural parameters in rats]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2022;18(1):32–55. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-18-1-32-55.
3. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Системные нормированные гамма-осцилляции структур головного мозга: фармакологический анализ нейрохимических и метаболических процессов. *Биомедицина*. 2024;20(2):66–94. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. Sistemnye normirovannye gamma-oscillyacii struktur golovnogogo mozga: farmakologicheskij analiz nejrohimicheskikh i metabolicheskikh processov [System Normalized Gamma Oscillations of Brain Structures: Pharmacological Analysis of Neurochemical and Metabolic Processes]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2024;20(2):66–94. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-2-66-94.
4. Помыткин И.А., Каркищенко Н.Н. Метаболический контроль высокочастотных гамма-осцилляций в головном мозге. *Биомедицина*. 2019;15(2):43–53. [Pomytkin I.A., Karkischenko N.N. Metabolicheskij kontrol' vysokochastotnyh gamma-oscillyacij v golovnom mozge [Metabolic Control of High-Frequency Gamma Oscillations in the Brain]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2019;15(2):43–53. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-2-43-53.
5. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских*

исследованиях. Под ред. Н.Н. Каркищенко и др.
М.: Профиль-2С. 2010:358. [*Rukovodstvo po laborator-
nomykh zhivotnykh i al'ternativnykh modelyam v bio-
meditsinskih issledovaniyakh* [*Manual on laboratory an-*

imals and alternative models in biomedical research].
Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S
Publ., 2010:358. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Харитонов Сергей Юрьевич, ФГБУН «Науч-
ный центр биомедицинских технологий ФМБА
России»;
e-mail: zetroks5@gmail.com

Sergey Yu. Kharitonov, Scientific Center of Bio-
medical Technologies of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia;
e-mail: zetroks5@gmail.com

Фокин Юрий Владимирович*, к.б.н., ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»;
e-mail: fokin@scbmt.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

Каркищенко Николай Николаевич, акад.
РАРАН, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

Nikolay N. Karkischenko, Academician of the Rus-
sian Academy of Rocket and Artillery Sciences,
Corresponding Member of the Russian Academy
of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center
of Biomedical Technologies of the Federal Medical
and Biological Agency of Russia;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

АННОТАЦИЯ МИНОРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СОСТАВЕ ЭКСТРАКТОВ МУСКУСА КАБАРГИ СИБИРСКОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

М.С. Нестеров*, Д.В. Хвостов, С.Л. Люблинский, Д.Х. Исмаилова,
М.Т. Гасанов, В.Н. Каркищенко

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

В работе представлены результаты исследования минорных биологически активных соединений в составе экстрактов мускуса кабарги сибирской (*Moschus moschiferus*) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения. Проведён качественный и полуколичественный анализ компонентов, включая стероиды, терпеноиды, пептиды и низкомолекулярные органические соединения, обладающие потенциальной фармакологической активностью. Установлено присутствие ряда соединений, ранее не идентифицированных в данном биоматериале, что расширяет представления о химическом составе мускуса кабарги и его возможном применении в биомедицине.

Ключевые слова: кабарга, мускус, препуциальная железа, липосомы, хроматография, масс-спектрометрия, адаптогены, пептиды, белки

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: государственное задание по теме «Создание и исследование лекарственного препарата, содержащего стабилизированные в липидах устойчивые наночастицы комплекса биологически активных веществ, выделенных из мускуса кабарги, предназначенного для повышения работоспособности» (шифр: «Технология-2») ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Для цитирования: Нестеров М.С., Хвостов Д.В., Люблинский С.Л., Исмаилова Д.Х., Гасанов М.Т., Каркищенко В.Н. Аннотация минорных биологически активных соединений в составе экстрактов мускуса кабарги сибирской методом ВЭЖХ-МС высокого разрешения. *Биомедицина*. 2025;21(3):35–41. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-35-41>

Поступила 04.04.2025

Принята после доработки 11.08.2025

Опубликована 10.09.2025

ANNOTATION OF MINOR BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN MUSK EXTRACTS OF SIBERIAN MUSK DEER USING HIGH-RESOLUTION HPLC-MS

Maxim S. Nesterov*, Daniil V. Khvostov, Stanislav L. Lyubinskiy, Diana Kh. Ismailova,
Melik T. Gasanov, Vladislav N. Karkischenko

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Settlement Svetlye Gory, 1

This study presents the results of an investigation into minor biologically active compounds in extracts of Siberian musk deer (*Moschus moschiferus*) musk using high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry. A qualitative and semi-quantitative analysis was performed on various components, including steroids, terpenoids, peptides, and low-molecular-weight organic com-

pounds with potential pharmacological activity. Several compounds, previously unidentified in this biological material, were detected, enhancing our understanding of the chemical composition of musk deer musk and its potential applications in biomedicine.

Keywords: musk deer, musk, gland, liposomes, chromatography, mass spectrometry, adaptogens, peptides, proteins, Androsteroids, cyclodextrin

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

Funding: The research was funded within the framework of the research topic "Creation and study of a medicinal product containing lipid-stabilized stable nanoparticles of a complex of biologically active substances isolated from musk deer musk, intended to improve performance" (code: "Technology-2") of state assignment of the SCBMT of FMBA of Russia.

For citation: Nesterov M.S., Khvostov D.V., Lyublinskiy S.L., Ismailova D.Kh., Gasanov M.T., Karkischenko V.N. Annotation of Minor Biologically Active Compounds in Musk Extracts of Siberian Musk Deer using High-Resolution HPLC-MS. *Journal Biomed.* 2025;21(3):35–41. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-35-41>

Submitted 04.04.2025

Revised 11.08.2025

Published 10.09.2025

Введение

Мускус кабарги сибирской традиционно используется в восточной медицине благодаря широкому спектру биологической активности. Однако его химический состав изучен недостаточно, особенно в отношении минорных компонентов, которые могут играть ключевую роль в фармакологических эффектах. Современные методы аналитической химии, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией высокого разрешения (ВЭЖХ-МС ВР), позволяют проводить детектирование и идентификацию даже следовых количеств биологически активных соединений (БАС).

Экстракт мускуса кабарги — продукт препуциальной железы кабарги сибирской (*Moschus moschiferus*) — известен как вещество, обладающее широким спектром биологической активности, обусловленной многокомпонентным составом: андростероиды и их метаболиты, гетероциклические соединения (пиримидины и фураны), воски, жиры, сложные эфиры холестерина, белки и пептиды и т.д. [2]. Сложный и многокомпонентный состав источников сырья предъявляет особые требования к выбору

и обоснованию активных фармацевтических ингредиентов, обеспечивающих биологическую активность готовых лекарственных форм, получаемых из мускуса кабарги. Ранее нами получены и подробно исследованы таблетированная и липосомированная формы средств на основе мускуса кабарги [1]. Особое внимание уделяется БАС состава мускуса кабарги, содержание которых даже в низких концентрациях способно вносить значимый вклад в спектр и выраженность биологических эффектов.

Целью работы было установление надёжных аннотаций соединений в составе и определение структуры минорных компонентов в экстрактах ткани мускуса кабарги сибирской, препарате «Мускулив» и липосомальной форме экстракта мускусной препуциальной железы методом ВЭЖХ-МС ВР.

Материалы и методы

Анализ проводили на системе ВЭЖХ-МС ВР Agilent 6545XT QTOF с источником ионизации ESI (Jet Stream) в режимах положительной и отрицательной ионизации. Хроматографическое разделение выполняли на бинарном насосе Agilent 1290

с использованием колонки Aeris XB-C8 (50×2,1 мм; 1,6 мкм, Phenomenex).

Параметры хроматографии: подвижная фаза — 0,1% муравьиная кислота в воде (А); 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (Б); градиент элюирования: 0–2 мин — 5% Б, 2–15 мин — линейный рост до 95% Б, 15–18 мин — 95% Б, 18–20 мин — возврат к 5% Б. Скорость потока: 0,3 мл/мин. Температура колонки: 40°C. Объем ввода пробы: 2 мкл.

Масс-спектрометрические параметры: диапазон регистрации масс 50–1700 m/z; напряжение на капилляре 3500 В (положительная ионизация), 3000 В (отрицательная ионизация); температура десольвации 325°C; скорость потока газа-десольвации 10 л/мин; температура источника 250°C.

Испытуемые образцы:

1. Метанольный экстракт нативной ткани мускусной железы кабарги сибирской. Подготовка: ткань гомогенизировали в метаноле (1:10), экстрагировали при 25°C в течение 24 ч, центрифугировали (10 000 g, 15 мин), супернатант упаривали и ресуспендировали в метаноле. Маркировка в полученных данных — KG_Intact.

2. Препарат «Мускулив» — таблетированная форма препарата на основе мускуса кабарги, разведение в метаноле (1 мг/мл). Маркировка в полученных данных — Musculiv.

3. Липосомальная форма экстракта мускусной железы — получена методом тонкоплёночной гидратации (лецитин, фосфолипиды DPPC и холестерин в молярном соотношении 7:3). Маркировка в полученных данных — LipoKG.

Идентификацию соединений проводили с использованием базы данных NIST21 и программного обеспечения Masshunter (Agilent), MS-Dial (v.4.92). Для подтверждения структур применяли критерии точности моноизотопной массы (<5 ppm) и сопоставление спектров MS/MS-фрагментации с базами данных.

Результаты исследований

Среди группы минорных компонентов, ранее определённых нами методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС), суммарно составляющих до 10 отн.%, нужно отметить установленное содержание ряда производных с широким спектром биологической активности, таких как 4-меркаптобензойная кислота, триметокси-12Н-бензоксипино-изохинолин, 3-цианохиноксалин оксида и некоторые др. [1].

Несмотря на низкую представленность минорных компонентов, экспериментально найденных методом ГХ-МС анализа, присутствие подобных компонентов даже в микромолярных концентрациях способно значительно влиять на спектр биологической активности и их выраженность.

Методом ВЭЖХ-МС ВР (Agilent 6545XT QTOF) в испытуемых образцах идентифицировано свыше 80 аннотированных минорных БАС, которые можно сгруппировать по классам соединений (табл.).

Тепловая карта (heatmap) аннотированных соединений в данном исследовании отражает относительное распределение и вариабельность содержания БАС между разными типами образцов (рис. 1).

Сравнительный анализ соединений изображён (рис. 1) в цветовой шкале (от синего минимального до красного максимального содержания). По данным тепловой карты наглядно прослеживается кластеризация данных: по строкам соединения группируются со сходным профилем распределения (например, все терпеноиды образуют один кластер). По столбцам (образцы) отражается степень сходства/различия между типами образцов: нативная ткань (KG_Intact), таблетированная форма (Musculiv) и липосомированная форма (LipoKG). Таким образом, видны закономерности сохранности БАС и влияние эффекта липосомирования (LipoKG), в результате чего сохраняется 60–80% соединений по сравнению с экстрактом нативной ткани (KG_Intact),

Таблица. Компонентный состав минорных БАС в экстрактах мускуса кабарги сибирской, аннотированный методом ВЭЖХ-МС высокого разрешения

Table. Component profile of minor bioactive compounds in musk extracts of Siberian musk deer annotated by HR HPLC-MS

Класс соединений	Название соединения	Экстракт нативной ткани, %	Препарат «Мускулив», %	Липосомы мускуса кабарги, %	Биологическая активность
Липидные медиаторы	Пальмитолеоил-этаноламид	2,34±0,11	0,89±0,05	1,76±0,08	Противовоспалительное, нейропротекторное
	13-оксо-9,11-октадекадиеновая кислота	1,92±0,09	0,42±0,03	1,25±0,06	PPAR-γ модулятор
Терпеноиды	Ганодеровая кислота А	1,88±0,08	0,31±0,02	1,42±0,07	Гепатопротекторное
	1,4а-диметил-9-оксо-7-изопропил-3,4,10,10а-тетрагидро-2Н-фенантрен-1-карбоновая кислота	0,95±0,05	0,12±0,01	0,68±0,04	Антипролиферативное
	Сесквитерпеноид	0,68±0,03	0,15±0,01	0,52±0,02	Противовоспалительное
Олигопептиды	Синомицин-С	0,45±0,02	не обнаружено	0,62±0,03	Антибиотик, противоопухолевое
	L-Пролил-L-изолейцин	1,12±0,05	0,38±0,02	0,89±0,04	Нейропротекторное
Сапонины и гликозиды	Гиспидулозид	1,15±0,06	0,28±0,02	0,82±0,04	Антиоксидантное
	Офиопогонозид А	1,67±0,08	0,44±0,03	1,22±0,06	Противовоспалительное
Капсаициноиды	Капсаицин	1,45±0,07	0,22±0,02	0,98±0,05	Агонист TRPV1 (анальгетик)
	Пиперин	2,12±0,11	0,85±0,05	1,64±0,08	Усилитель биодоступности
Азотсодержащие гетероциклы	Гуперзин А	0,89±0,04	0,18±0,01	0,63±0,03	Ингибитор ацетилхолинэстеразы (IC ₅₀ 82 нМ)
	Кинуреновая кислота	1,23±0,06	0,35±0,02	0,87±0,04	Антагонист NMDA-рецепторов

что превышает таблетированную форму (препарат «Мускулив») по терпеноидам и фенолам.

В результате анализа обнаружены следующие классы минорных соединений:

1. Липидные медиаторы, такие как пальмитолеоилэтаноламид (эндогенный аналог анандамида, проявляющий противовоспалительную и нейропротективную активность), 13-оксо-9,11-октадекадиеновая кислота (метаболит линолевой кислоты, модулятор PPAR-γ).

2. Терпеноиды, к которым относятся обнаруженные ганодеровая кислота А (тритерпен) и сесквитерпеноид (C₃₂H₅₄O₄, InChiKey QZWMMIGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N, рис. 2) — соединения с доказанной гепатопротекторной и антиатеросклеротической активностью. При этом для сесквитерпеноида (InChiKey QZWMMIGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N) известны уникальные свойства по нейропротекции (уменьшение β-амилоидных бляшек на 55% в модели Альцгеймера *in vitro*), ингибирующее

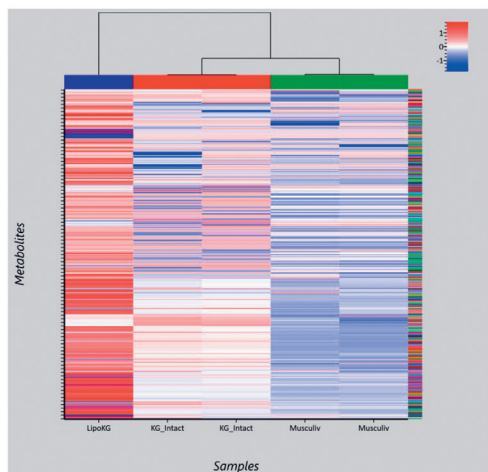


Рис. 1. Тепловая карта аннотированных соединений в составе испытуемых образцов мускуса кабарги. Красный цвет отражает высокое содержание (максимальные значения в липосомах мускуса кабарги и нативной ткани), синий/голубой отражает низкое содержание или отсутствие (минимальные значения в таблетированной форме препарата).

Fig. 1. Heat map of annotated compounds in the tested musk deer musk samples. The red color reflects high contents (maximum values in musk deer musk liposomes and native tissue), blue/light blue reflects low contents or absence (minimum values in the tablet form of the drug).

действие AChE ($IC_{50} = 11,3$ мкМ), противовоспалительное действие по снижению IL-1 β в 4 раза (астроциты, LPS-

модель), селективное ингибирование COX-2 ($IC_{50} = 2,1$ мкМ) и антиметастатический потенциал по подавлению MMP-9 (на 70% при 5 мкМ) с блокированием ЕМТ-перехода, биологического процесса, при котором эпителиальные клетки теряют свои характерные свойства (полярность, межклеточные контакты) и приобретают мезенхимальные черты (подвижность, инвазивность). Это ключевой механизм в эмбриогенезе, регенерации тканей и прогрессировании рака.

3. Олигопептиды синомицин-С (рис. 3) и дипептид L-пролил-L-изолейцин, обнаруженные в испытуемых экстрактах, обладают широким спектром биологической активности, включая противомикробное и противоопухолевое действия для синомицина-С.

4. Алкаламины и капсаициноиды — агонисты TRPV1-рецепторов с анальгетическим действием (капсаин), пиперин — биоэнхансер, повышающий биодоступность лекарств.

5. Азотсодержащие гетероциклы. Среди этого класса веществ аннотирован гуперзин А — ингибитор ацетилхолинэстеразы ноотропного действия и кинуреновая

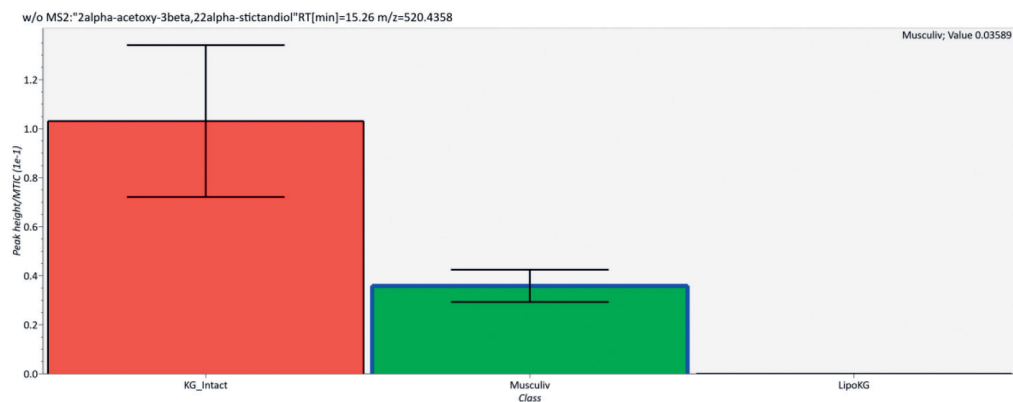


Рис. 2. Сесквитерпеноид, аннотированный в составе минорных БАС экстрактов мускуса кабарги сибирской методом ВЭЖХ-МС ВР. $C_{32}H_{54}O_4$, InChIKey QZWMIGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N.

Fig. 2. Sesquiterpenoid annotated in the composition of minor biologically active compounds of Siberian musk deer musk extracts by HR HPLC-MS. $C_{32}H_{54}O_4$, InChIKey QZWMIGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N.

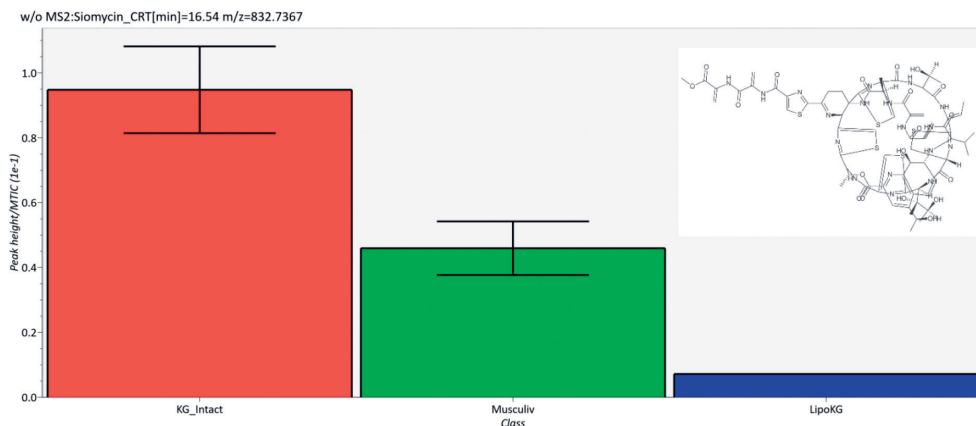


Рис. 3. Олигопептид синомицин-С в составе минорных БАС экстрактов мускуса кабарги сибирской методом ВЭЖХ-МС ВР. $C_{72}H_{82}N_{18}O_{19}S_9$, InChiKey GJTQKLJLXFSOM-STMGPROQSA-N.

Fig. 3. Oligopeptide sininomyacin-C in the composition of minor biologically active compounds of Siberian musk deer musk extracts by the HPLC-MS BP method. $C_{72}H_{82}N_{18}O_{19}S_9$, InChiKey GJTQKLJLXFSOM-STMGPROQSA-N.

кислота — эндогенный антагонист NMDA-рецепторов.

6. Сапонины и гликозиды, в числе которых обнаружены офиопогонозид А — стероидный сапонин с противовоспалительным эффектом и гиспидулозид, обладающий выраженной антиоксидативной активностью.

В результате исследования впервые обнаружены в мускусе кабарги такие минорные соединения, как циклический олигопептид — синомицин-С — с известной противомикробной и противоопухолевой активностью, стероидный сапонин — офиопогонозид А — с противовоспалительной активностью и сесквитерпеноид ($C_{32}H_{54}O$, InChiKey QZWMMIGRNYLXMG-XDRJWLFLSA-N), имеющий уникальные свойства по нейропротективному, противовоспалительному действию и селективному ингибированию COX-2.

Выявленный профиль минорных БАС связывает традиционное использование мускуса кабарги в медицине с широким спектром типов биологического действия средств, созданных на его основе.

Выводы

В результате ВЭЖХ-МС анализа трёх типов образцов мускуса кабарги сибирской (нативной ткани, таблетированной формы и липосомальной формы) определён профиль минорных БАС, способных вносить значительный вклад в спектр биологической активности различных готовых форм средств на основе мускуса кабарги.

Комплексный анализ подтвердил наличие уникального пула БАС в мускусе кабарги, включая соединения с нейротропным, противовоспалительным, антипролиферативным действием [3–5].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко В.Н., Дуля М.С., Агельдинов Р.А., Хвостов Д.В., Люблинский С.Л. Анализ биологически активных соединений мускуса кабарги (*Moschus moschiferus*) методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором. *Биомедицина*. 2018;1:19–39. [Karkischenko V.N., Dulya M.S., Ageldinov R.A., Khvostov D.V., Lyublinkiy S.L. Analiz biologicheskii

aktivnyh soedinenij muskusa kabargi (*Moschus moschiferus*) metodom gazovoj hromatografii s mass-selektivnym detektorom [Analysis of biologically active musk compounds of musk deer (*Moschus moschiferus*) by gas chromatography with mass selective detector]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2018;1:19–39. (In Russian)].

2. Нестеров М.С., Агельдинов Р.А., Хвостов Д.В., Кохан В.С., Левашова А.И., Люблинский С.Л., Каркищенко В.Н. Стандартизация критических показателей качества липосом экстракта препуциальной железы мускуса кабарги сибирской. *Биомедицина*. 2021;17(3):62–67. [Nesterov M.S., Ageldinov R.A., Khvostov D.V., Kokhan V.S., Levashova A.I., Lyublinskiy S.L., Karkischenko V.N. Standartizatsiya kriticheskikh pokazatelej kachestva liposom ekstrakta prepucial'noj zhelezy muskusa kabargi sibirskoj [Standardization of Critical Quality Indicators of Liposomes of Siberian Musk Deer Prepuccial Gland Extract]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2021;17(3):62–67. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-62-67.
3. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*. 2017;9(2). DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.
4. Lv S.Q., Lei Z.X., Yan G., et al. Chemical compositions and pharmacological activities of natural musk (Moschus) and artificial musk: a review. *J. of Ethnopharmacology*. 2022;284:114799.
5. Wang Yu., Yang P., Chen T., Hu J., An X., Yao C., Xu L., Xu Y., Liu Sh. Analysis and comparison of blood metabolome of forest musk deer in musk secretion and non-secretion periods. *Scientific Reports*. 2024;14:16980. DOI: 10.1038/s41598-024-67981-z.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Нестеров Максим Сергеевич*, ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»;
e-mail: nesms@scbmt.ru

Maxim S. Nesterov*, Scientific Center of Bio-
medical Technologies of the Federal Medical and
Biological Agency of Russia;
e-mail: nesms@scbmt.ru

Хвостов Даниил Владиславович, к.т.н.,
«Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Daniil V. Khvostov, Cand. Sci. (Tech.), Scientific
Center of Biomedical Technologies of the Federal
Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Люблинский Станислав Людвигович, к.б.н.,
ФГБУН «Научный центр биомедицинских тех-
нологий ФМБА России»;
e-mail: mobitek-m@mail.ru

Stanislav L. Lyublinskiy, Cand. Sci. (Biol.),
Scientific Center of Biomedical Technologies
of the Federal Medical Biological Agency of Russia;
e-mail: mobitek-m@mail.ru

Исмаилова Диана Хусейновна, ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»;
e-mail: ismailova@scbmt.ru

Diana Kh. Ismailova, Scientific Center of Bio-
medical Technologies of the Federal Medical
Biological Agency of Russia;
e-mail: ismailova@scbmt.ru

Гасанов Мелик Тофикович, к.м.н., доц.,
ФГБУН «Научный центр биомедицинских тех-
нологий ФМБА России»;
e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Melik T. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies
of the Federal Medical and Biological Agency
of Russia;
e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н.,
проф., ФГБУН «Научный центр биомедицин-
ских технологий ФМБА России»;
e-mail: scbmt@yandex.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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПАРАЗИТОВ У КАБАРГИ В РЕСПУБЛИКЕ АЛТАЙ

А.М. Зубалий^{1,*}, О.А. Панова², А.С. Лапасова²

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

² Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной
паразитологии животных и растений — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр —
Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии
имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН»
117218, Российская Федерация, Москва, Большая Черёмушkinsкая ул., 28

По результатам анализа научной литературы у сибирской кабарги на территории Республики Алтай и в Алтайском крае был зарегистрирован один вид трематод, три вида цестод, девять видов нематод, три вида простейших, два вида эктопаразитов. У других копытных на территории Республики Алтай зарегистрированы такие возбудители, как *Fasciola hepatica*, парамфистоматиды, цистицерки (личинки), эхинококки (личинки), которые потенциально могут заражать кабаргу. Возбудителей кровепаразитарных болезней у кабарги до настоящего времени не регистрировали. Однако наличие иксодовых клещей — переносчиков трансмиссивных болезней (*Dermacentor pictus*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, *D. nuttali*, *Ixodes persulcatus*, *Haemaphysalis concinna*) говорит о возможном заражении ими кабарги. Анализ данных отчетов ветеринарных служб показывает перечень возбудителей, которыми сибирская кабарга имеет потенциальный риск заражения на территории Республики Алтай. Проведенный анализ говорит о наличии пробелов в знаниях о паразитофауне сибирской кабарги на территории Республики Алтай.

Ключевые слова: *Moschus moschiferus*, паразитофауна, биогельминты, геогельминты, интенсивность инвазии

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: государственное задание по теме «Разработка концепции и научно-технического обоснования рационального кормления и содержания животных-продукторов для получения биологически активных веществ для производства фармацевтических субстанций» (шифр «Питомник-2») ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Для цитирования: Зубалий А.М., Панова О.А., Лапасова А.С. Потенциальные риски распространения паразитов у кабарги в Республике Алтай. *Биомедицина*. 2025;21(3):42–46. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-42-46>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 19.06.2025

Опубликована 10.09.2025

POTENTIAL RISKS OF PARASITOSIS SPREAD IN MUSK DEER IN THE ALTAI REPUBLIC

Anastasiia M. Zubalii^{1,*}, Olga A. Panova², Anastasia S. Lapasova²

¹ 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

² All-Russian Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant — Branch of the Federal Scientific Center — All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences
117218, Russian Federation, Moscow, Bol'shaya Cheryomushkinskaya Str., 28

The conducted review of scientific literature has established the presence of one species of trematodes, three species of cestodes, nine species of nematodes, three species of protozoa, and two species of ectoparasites in Siberian musk deer in the Altai Republic and the Altai Krai. Other ungulates in the Altai Republic exhibit such pathogens as *Fasciola hepatica*, paramphistomatids, cysticerci (larvae), and echinococcus (larvae), which can potentially infect musk deer. The causative agents of blood-parasitic diseases in musk deer have not been registered so far. However, the presence of ixode ticks that carry vector-borne diseases (*Dermacentor pictus*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, *D. nuttali*, *Ixodes persulcatus*, *Haemaphysalis concinna*) indicates the possibility of their occurrence in musk deer. The conducted analysis of literature data and veterinary reports has identified a list of pathogens that are potentially dangerous to musk deer in the Altai Republic. The study has revealed gaps in the knowledge about the parasite fauna of the Siberian musk deer.

Keywords: *Moschus moschiferus*, parasite fauna, biohelminths, geohelminths, invasion, infestation intensity
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the research topic “Development of the concept and scientific and technical justification of rational feeding and keeping of producing animals for the production of biologically active substances for the pharmaceutical industry” (code “Nursery-2”) of state assignment of the SCBMT of FMBA of Russia.

For citation: Zubalii A.M., Panova O.A., Lapasova A.S. Potential Risks of Parasitosis Spread in Musk Deer in the Altai Republic. *Journal Biomed.* 2025;21(3):42–46. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-42-46>

Submitted 01.04.2025

Revised 19.06.2025

Published 10.09.2025

Кабарга (*Moschus moschiferus* L., 1758) занимает важное место в горно-таёжных экосистемах на территории России. Сам вид неоднороден и образует семь географических форм или подвидов, из которых на территории России встречаются пять. Все подвиды кабарог, выделяемые в России, занесены в Красные списки Международного союза охраны природы, являются уязвимыми видами и нуждаются в отслеживании численности и темпа размножения, а также в мерах, способствующих сохранению их среды обитания. Наиболее многочисленный подвид, обитающий в Алтае-Саянском регионе, — это кабарга сибирская (*M. moschiferus moschiferus*).

Кабарга приспособлена к обитанию в горно-таёжных ландшафтах. Она заселяет средний пояс гор и отдаёт предпочтение темнохвойной тайге и участкам леса с густыми зарослями кустарников и выходами

скальных пород. В рационе кабарги преобладают эпифитные и наземные лишайники. Зимой их доля в питании достигает 99% и остаётся весьма высокой и в другое время года — хотя в бесснежный период кабарга поедает также траву, листья и грибы.

Для гельминтофауны кабарги в целом характерны низкие уровни видового разнообразия и интенсивности инвазии. Предполагается, что это связано с образом жизни (кабарга не объединяется в группы) и типом питания, что не способствует реализации жизненных циклов гельминтов. Малое количество контактов между особями кабарги, а также с особями жвачных животных других видов препятствует заражению.

Трематоды. На территории Республики Алтай у кабарги был зарегистрирован представитель рода *Dicrocoelium*. Дикроцелии регулярно регистрируются у маралов и у крупного рогатого скота (заражённость достигала 22,6%) [4]. Это говорит

о присутствии возбудителя на территории Республики Алтай. Его поддержание обеспечивается наличием промежуточных хозяев (сухопутных моллюсков и муравьёв) и заражением широкого круга дефинитивных хозяев (как сельскохозяйственных копытных, так и диких, а также хищных животных).

У крупного рогатого скота на территории Центрального Алтая были зарегистрированы *Fasciola hepatica* (заражённость достигала 1,3%) и парамфистоматиды (16%). Были определены три вида: *Gastrothylax crumenifer*, *Liorchis scotiae*, *L. hibernae*. Выявлены промежуточные хозяева для *G. crumenifer* — это моллюски *Planorbis sieversi* и *P. Planorbis* [4]. Таким образом, занос и последующее поддержание этих возбудителей на территорию кабарожьей фермы на территории Центрального Алтая остаётся возможным.

Цестоды. У кабарги зарегистрированы *Moniezia benedeni*, *M. expansa* и личинки *Taenia hydatigena*. Мониезий регистрировали также у маралов (заражённость достигает 14,3%), у крупного рогатого скота (10,1%), у овец (44,4%) [5]. Цикл развития мониезий поддерживается благодаря наличию промежуточных хозяев — почвенных орибатидных клещей родов *Scheloribates*, *Zygoribatula*, *Ceratozetes*, *Galumna*. На территории Республики Алтай ещё предстоит точно выявить и описать круг видов орибатидных клещей, участвующих в поддержании возбудителей.

Цикл развития цестоды *Taenia hydatigena* связан с плотоядными животными. Тонкошейных цистицерков регистрируют у овец Республики Алтай (у 0,5% поголовья).

У сельскохозяйственных животных республики регистрируют: у маралов — цистицеркоз, у крупного рогатого скота (8,6%) и овец (животные старше 5 лет заражены на 7,3%) — эхинококкоз, у овец — ценуроз [5]. Развитие всех этих возбудителей напрямую зависит от наличия заражённых

дефинитивных хозяев — псовых. Поэтому риск контаминации объектов окружающей среды фекалиями заражённых плотоядных высок.

Нематоды. У кабарги зарегистрированы такие нематоды, как *Pneumocaulus kadenazii*, *Protostrongylus moschi*, *Dictyocaulus viviparus*, *Pygarginema skrjabini*, *Trichuris* sp., *Nematodirus filicolis*, *Nematodirella longissimespiculata*, *Trichostrongylus axei*, *Ostertagia ostertagi* [2].

Нематоды *Pneumocaulus kadenazii* и *Protostrongylus moschi* являются характерными паразитами кабарги. Данные виды нематод являются биогельминтами, поддержание их популяции происходит с участием промежуточных хозяев — сухопутных моллюсков.

Нематоды желудочно-кишечного тракта (*Trichuris* sp., *Nematodirus filicolis*, *Nematodirella longissimespiculata*, *Trichostrongylus axei*, *Ostertagia ostertagi*) являются классическими геогельминтами, одна из стадий развития возбудителей происходит во внешней среде. Личинки и инвазионные яйца накапливаются на пастбищах, тем самым обеспечивая регулярное перезаражение восприимчивых животных в сезон выпаса. Виды, описанные у кабарги, заражают также крупный и мелкий рогатый скот, поэтому являются полигостальными. Можно предположить, что кабарга будет восприимчива и к другим видам стронгилид пищеварительного тракта, регистрируемым у копытных на этой территории.

Эктопаразиты. У кабарог Республики Алтай описаны оленья кровососка *Lipoptena cervi* и клещ *Ixodes persulcatus* [1].

В Республике Алтай были обнаружены шесть видов иксодовых клещей: *Dermacentor pictus*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, *D. nuttali*, *Ixodes persulcatus*, *Haemaphysalis concinna* [3]. Можно предположить о нападении этих видов клещей и на кабаргу.

Простейшие. У кабарог зарегистрированы простейшие — *Eimeria moschus*, *E. jinfengshanensis*, *Eimeria* sp. [6]. Важно

отметить, что эймерии являются моноксенными паразитами и имеют строгую специфичность к хозяину. Поэтому можно с уверенностью утверждать, что эймериями кабарги не заразятся другие виды копытных животных, а кабарга не заразится видами эймерий от них.

Однако нет информации о других возбудителях протозоозов желудочно-кишечного тракта копытных на территории Республики Алтай, и этот вопрос должен быть изучен дополнительно.

Возбудителей кровепаразитарных болезней у кабарги до настоящего времени не регистрировали. Наличие иксодовых клещей, участвующих в поддержании очагов трансмиссивных болезней, говорит о возможной передаче возбудителя и кабарге.

Заключение

У сибирской кабарги на территории Республики Алтай и Алтайского края были зарегистрированы трематоды — *Dicrocoelium* sp.; цестоды (3 вида) — *Moniezia benedeni*, *M. expansa*, *Taenia hydatigena* larvae; нематоды (9 видов) — *Pneumocaulus kadenazii*, *Protostrongylus moschi*, *Dictyocaulus viviparus*, *Pygarginema skrjabini*, *Trichuris* sp., *Nematodirus filicolis*, *Nematodirella longisimespiculata*, *Trichostrongylus axei*, *Ostertagia ostertagi*; простейшие (3 вида) —

Eimeria moschus, *E. jinfengshanensis*, *Eimeria* sp.; эктопаразиты (2 вида) — *Lipoptena cervi*, *Ixodes persulcatus*.

На территории Республики Алтай у других копытных зарегистрированы такие возбудители, как *Fasciola hepatica*, парамфистоматиды, цистицерки (личинки), эхинококки (личинки). Перечисленные возбудители могут потенциально представлять угрозу для кабарги.

Возбудителей кровепаразитарных болезней у кабарги до настоящего времени не регистрировали. Наличие иксодовых клещей (6 видов: *Dermacentor pictus*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, *D. nuttali*, *Ixodes persulcatus*, *Haemaphysalis concinna*), участвующих в поддержании очагов трансмиссивных болезней, говорит о возможной передаче возбудителя и кабарге.

Анализ литературных данных и отчетов ветеринарных служб показывает перечень возбудителей, которыми кабарга потенциально имеет риск заражения на территории Республики Алтай. Эта информация крайне важна для организации работы питомника для содержания кабарги с целью прижизненного получения мускуса как фармацевтического сырья и планирования ветеринарно-профилактических мероприятий для поголовья вольерной кабарги.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Борисова М.М., Чечушков М.А., Таболякова Л.А. Фитотерапевтическая и фармакологическая тактика профилактики и лечения кабарги как животных-продуцентов высококачественного мускуса. *Биомедицина*. 2021;17(1):24–34. [Borisova M.M., Chechushkov M.A., Tabolyakova L.A. Fitoterapevticheskaya i farmakologicheskaya taktika profilaktiki i lecheniya kabargi kak zhivotnyh-produtsentov vysokokachestvennogo muskusa [Phytotherapeutic and Drug Prophylaxis and Treatment in Musk Deer, an Animal Source of High-Quality Musk]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2021;17(1):24–34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-17-1-24-34.
2. Кузнецов Д.Н., Серёдкин И.В., Максимова Д.А., Хрусталева А.В. К вопросу о видовом составе гельминтов кабарги. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2014;15:124–127. [Kuznetsov D.N., Seredkin I.V., Maksimova D.A., Khrustalev A.V. K voprosu o vidovom sostave gel'mintov kabargi [On the species composition of musk deer helminthes]. *Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami [Theory and practice of combating parasitic diseases]*. 2014;15:124–127. (In Russian)].
3. Рар В.А., Марченко В.А., Бирюков И.В. К эпизоотологии анаплазмозов жвачных животных юга Западной Сибири. *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2019;7(177):109–115. [Rar V.A., Marchenko V.A., Biryukov I.V. K epizootologii anaplazmozov zhvachnykh zhivotnykh yuga Zapadnoj Sibiri [On the epizootology of anaplasmosis

- in ruminants in the south of Western Siberia]. *Vestnik Altajskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Bulletin of the Altai State Agrarian University]. 2019;7(177):109–115. (In Russian)].
4. Тихая Н.В., Понамарев Н.М. Трематоды крупного рогатого скота в условиях Алтайского края. *Ветеринарная патология*. 2021;3(77):15–18. [Tikhaya N.V., Ponomarev N.M. Trematody krupnogo rogatogo skota v usloviyakh Altajskogo kraja [Trematodes of cattle in the conditions of the Altai Territory]. *Veterinarnaya patologiya* [Veterinarnaya patologiya]. 2021;3(77):15–18. (In Russian)]. DOI: 10.25690/VETPAT.2021.62.93.010.
5. Тихая Н.В., Понамарев Н.М. Экологоэпизоотологическая характеристика ларвальных и имагинальных цестодозов животных на юге Западной Сибири. *Вестник КрасГАУ*. 2023;4(193):119–124. [Tikhaya N.V., Ponomarev N.M. Ekologoevizootologicheskaya harakteristika larval'nyh i imaginal'nyh tsetodozov zhivotnyh na yuge Zapadnoj Sibiri [Ecological and epizootological characteristics of larval and imaginal cestodiasis of animals in the south of Western Siberia]. *Vestnik KrasGAU* [Bulletin of KrasSAU]. 2023;4(193):119–124. (In Russian)].
6. Khrustalev A.V., Panova O.A., Seredkin I.V., Maksimova D.A. A coprological survey of parasites of musk deer *Moschus moschiferus* in Russia. *7th conference of the Scandinavian-Baltic society for Parasitology: Book of Abstracts*. Riga, 2017:53.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Зубалий Анастасия Михайловна*, к.б.н., доц., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: amzubaliy@gmail.com

Anastasiia M. Zubalii*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: amzubaliy@gmail.com

Панова Ольга Александровна, к.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН»;

e-mail: panova@vniigis.ru

Olga A. Panova, Cand. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant — Branch of the Federal Scientific Center — All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: panova@vniigis.ru

Лapasова Анастасия Сергеевна, Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН»;

e-mail: lapasova@vniigis.ru

Anastasia S. Lapasova, All-Russian Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant — Branch of the Federal Scientific Center — All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: lapasova@vniigis.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА, КЛЕТОК КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА У МЫШЕЙ ЛИНИИ db/db ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛАКТОФЕРРИНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

О.И. Степанова^{1,*}, Р.А. Клёсов¹, Х.Х. Семёнов¹, Н.А. Онищенко², А.О. Никольская², Г.А. Пузырёва³, И.Б. Алчинова³, М.С. Деморжи³, А.Б. Черепов³, А.А. Метёлкин³, М.В. Нестеренко⁴, Ю.Б. Басок²

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России
123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, 1

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

⁴ ООО «Лактобио»
119331, Российская Федерация, Москва, пр-т Вернадского, 29

Применение Лактоферрина (Лф) на I и II стадиях сахарного диабета 2-го типа (СД2) сначала стабилизировало уровень глюкозы и вес мышечной линии db/db, а затем способствовало нормализации этих показателей после отмены. К концу применения Лф на III стадии СД2 эти показатели резко снижались, и животные быстро погибали. Показатель окислительного метаболизма (ПОМ) при введении Лф на I, II и III стадиях СД2 всегда сначала снижался, затем после отмены стабильно находился выше исходного уровня на I и II стадиях СД2, а на III стадии вскоре резко снижался. Соответствующие стресс-адаптивные изменения были выявлены также для клеток крови и костного мозга, развитие которых осуществлялось при участии механизмов программируемой гибели клеток. Лф, используемый для коррекции клинических проявлений СД2, действует как мощный адаптоген и способен оказать адаптогенное воздействие на метаболизм и состояние клеток системы крови и костного мозга, но только на ранних стадиях при сохранившихся в организме адаптационных резервах.

Ключевые слова: сахарный диабет, Лактоферрин, окислительно-восстановительные процессы, клетки крови, костный мозг

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа частично выполнена в рамках государственного задания по теме: «Оценка физиологического баланса организма при воздействии экстремальных факторов среды» (№ FGFU-2025-0003).

Для цитирования: Степанова О.И., Клёсов Р.А., Семёнов Х.Х., Онищенко Н.А., Никольская А.О., Пузырёва Г.А., Алчинова И.Б., Деморжи М.С., Черепов А.Б., Метёлкин А.А., Нестеренко М.В., Басок Ю.Б. Состояние метаболизма, клеток крови и костного мозга у мышей линии db/db при использовании лактоферрина на разных этапах развития сахарного диабета 2-го типа. *Биомедицина*. 2025;21(3):47–52. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-47-52>

Поступила 07.04.2025

Принята после доработки 04.08.2025

Опубликована 10.09.2025

METABOLIC, BLOOD CELL AND BONE MARROW STATUS IN db/db MICE TREATED WITH LACTOFERRIN AT VARIOUS STAGES OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Olga I. Stepanova^{1,*}, Roman A. Klesov¹, Khyzyr Kh. Semenov¹, Nina A. Onishchenko²,
Alla O. Nikolskaya², Galina A. Puzyreva³, Irina B. Alchinova³, Marina S. Demorzhi³,
Anton B. Cherepov³, Arkady A. Metelkin³, Mikhail V. Nesterenko⁴, Yulia B. Basok²

¹ 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

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs
of the Ministry of Health Care of Russia
123182, Russian Federation, Moscow, Shchukinskaya Str., 1

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

⁴ Lactobio LLC
119331, Russian Federation, Moscow, Vernadsky Ave., 29

The use of Lactoferrin (Lf) for treating stages I and II of type 2 diabetes mellitus (DM2) initially stabilized the glucose level and weight of db/db mice, followed by normalization of these parameters after the drug discontinuation. By the end of Lf usage at stage III of DM2, these parameters in the animals sharply decreased, leading to their rapid death. In all experiments, under Lf treatment at stages I, II, and III of DM2, the oxidative metabolism index (OMI) was initially decreasing, followed by its growth to higher than the initial level at stages I and II of DM2 after the drug discontinuation, and was sharply decreasing again at stage III. The corresponding stress-adaptive changes were also revealed for blood cells and bone marrow, the development of which was carried out with the participation of programmed cell death mechanisms. Lf used to correct clinical manifestations of DM2 acts as a powerful adaptogen. It is capable of exerting an adjuvant effect on the metabolism and state of blood and bone marrow cells, but only at early stages with preserved adaptive reserves in the body.

Keywords: diabetes mellitus, Lactoferrin, redox processes, blood cells, bone marrow

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

Funding: the work was partially performed within the framework of the state assignment on the topic: "Assessment of the physiological balance of the body under the influence of extreme environmental factors" (No. FGFU-2025-0003).

For citation: Stepanova O.I., Klesov R.A., Semenov K.Kh., Onishchenko N.A., Nikolskaya A.O., Puzyreva G.A., Alchinova I.B., Demorzhi M.S., Cherepov A.B., Metelkin A.A., Nesterenko M.V., Basok Yu.B. Metabolic, Blood Cell and Bone Marrow Status in db/db Mice Treated with Lactoferrin at Various Stages of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal Biomed.* 2025;21(3):47–52. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-47-52>

Submitted 07.04.2025

Revised 04.08.2025

Published 10.09.2025

Введение

Данных о влиянии Лактоферрина (Лф) (ОВП) в организме в результате его курсового применения на различных этапах развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) на состояние клеток крови и клеток костного мозга (ККМ), а также состояние окислительно-восстановительных процессов в литературе не обнаружено.

Цель работы — изучить динамику ОВП и состояние клеток крови и костного мозга при курсовом применении Лф в различные периоды прогрессирующего развития СД2.

Материалы и методы

Опыты проводили на мышах линии db/db с генетической моделью СД2, которые были разделены на две группы: 1-я группа служила контролем, в которой животные с СД2 не получали терапию Лф; 2-я группа — опытная, которая состояла из трех подгрупп, в каждой из которых мыши с СД2 получали 1% питьевой р-р Лф в течение 2 мес. В работе использовали Лф (коммерческое название — Биферрин), изготовленный из коровьего молока по ТУ 10.89.19-001-49293427-2018 в ООО «НПК Растительные Ресурсы» (Санкт-Петербург). В динамике изучали ряд показателей: масса тела, содержание глюкозы в крови, состояние ОВП в тканях организма. Динамическая оценка состояния ОВП производилась неинвазивно с помощью аппарата лазерной доплеровской флуометрии «Лазма-СТ» [1]. Исследование показателей клеток крови проводили на анализаторе DYMIND VET DF50 (Китай) в соответствии с рекомендациями производителя. ККМ выделяли с использованием стандартного протокола. Оценку выраженности апоптоза ККМ осуществляли с помощью меченого аннексина V по стандартному протоколу методом проточной цитометрии на приборе BD FACSCalibur (“Becton Dickinson”, США).

Результаты и их обсуждение

В течение всего срока введения Лф у животных с I и II стадиями развития СД2 значения уровня гликемии и массы тела стабилизировались. Затем, к 3-му мес. от начала введения Лф, показатели массы и уровня глюкозы в крови у животных с I и II стадиями СД2 достоверно снижались. Применение Лф на III стадии разви-

тия СД2 первоначально тормозило прогрессирующие изменения этих показателей, но ещё до окончания применения Лф показатели глюкозы и массы резко снижались, а в скором времени животные погибали. При исследовании показателя окислительного метаболизма (ПОМ) в тканях организма в течение всего срока применения Лф было установлено, что на разных стадиях развития СД2 Лф способствовал резкому угнетению ОВП. Это выражалось в снижении ПОМ, которое наблюдалось во всех подгруппах. При дальнейшем применении Лф в 1-й и 2-й подгруппах развивалось постепенное повышение ПОМ, который после отмены Лф стабилизировался и в течение последующих 3-х мес. наблюдения оставался в подгруппах 1 и 2 на более высоком уровне, чем перед началом терапии Лф.

Проведенное исследование уровня глюкозы, массы тела и состояния ОВП в тканях организма мышей db/db в процессе применения Лф на разных этапах развития СД2 позволило установить, что Лф, независимо от тяжести состояния животных, во всех подгруппах первоначально снижал интенсивность ОВП в тканях организма, т.е. действовал как стресс-адаптирующий фактор. В подгруппах 1 и 2 Лф, проявляя в организме мышей свойства адаптогена, способствовал восстановлению исследуемых показателей за счёт сохранившихся энергетических резервов. В подгруппе 3 к концу срока применения Лф животные погибали, т.к. энергетические резервы у этих животных были уже истощены, а под воздействием Лф они быстро декомпенсировались и достигали критического уровня.

Лф, развивая свою активность в организме, действует как стресс-адаптирующий фактор, который, первоначально снижая эффективность окислительных процессов в тканях, способствует усилению деструктивных процессов в них. При исследовании общего количества лейкоцитов и процентного содержания отдельных популяций

клеток в их составе удалось выявить влияние адаптирующего механизма действия Лф на лейкоциты крови. Так, на I стадии (адаптации) и II стадии (прогрессирующей дезадаптации) СД2 Лф способствовал дальнейшему снижению лейкопоза и усилению системной воспалительной реакции (по соотношению нейтрофилов и лимфоцитов), но после отмены Лф начиналось постепенное восстановление измеряемых показателей.

Проведена оценка цитометрических характеристик программируемой гибели ККМ под влиянием применения Лф на разных стадиях развития СД2. На фоне применения Лф происходило снижение процентного содержания живых клеток на I и II стадиях развития СД2 и повышение процентного содержания клеток в состоянии апонекроза. На фоне продолжающегося снижения живых клеток происходило отчётливое повышение процентного содержания клеток в состоянии обратимого апоптоза по сравнению с контролем. У животных с III стадией СД2 (стадия декомпенсации) применение Лф резко повышало исходно сниженное количество живых ККМ, но снижало количество клеток как в состоянии апонекроза, так и обратимого апоптоза. Отмена Лф приводила у этих животных к дальнейшему снижению доли живых клеток и повышению доли апоптотических клеток.

Так, введение Лф в организм на всех этапах развития СД2 выявляет не только его стресс-адаптирующие свойства, но и адаптивные резервы организма, уровень которых предопределяет выраженность терапевтического эффекта ЛФ на разных стадиях развития СД2.

Выводы

1. Лф (1% р-р) при курсовом применении на всех стадиях развития СД2 действует как мощный адаптоген, что проявляется первоначальным снижением ОВП в тканях, усугублением деструктивных процессов в печени и последующим восстановлением этих показателей.

2. Применение Лф на всех стадиях развития СД2 оказывает стресс-адаптивное воздействие на клетки лейкоцитарной формулы крови: сначала происходит снижение общего количества лейкоцитов, повышение процентного содержания нейтрофилов и снижение процентного содержания лимфоцитов, а затем Лф способствует медленному восстановлению угнетенного процесса кроветворения.

3. На всех стадиях СД2 Лф оказывает стресс-адаптивное воздействие на состояние ККМ путём активации в них регуляторных механизмов программируемой гибели с развитием апонекроза и обратимого апоптоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Степанова О.И., Клёсов Р.А., Семёнов Х.Х., Помыткин И.А., Онищенко Н.А., Каркищенко В.Н. Способ неинвазивного изучения тканевых нарушений при сахарном диабете 2 типа у мышей db/db с помощью лазерной доплеровской флуометрии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023;67(2):118–129. [Stepanova O.I., Klesov R.A., Semenov Kh.Kh., Pomytkin I.A., Onishchenko N.A., Karkischenko V.N. Sposob nein-

vazivnogo izucheniya tkanevyh narushenij pri sahanom diabete 2 tipa u myshej db/db s pomoshch'yu lazernoj dopplerovskoj fluometrii [A method for non-invasive studying tissue disorders in type 2 diabetes mellitus in db/db mice using laser Doppler flowmetry]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy]. 2023;67(2):118–129. (In Russian)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.118-129.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Степанова Ольга Ивановна*, к.б.н., ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий»
ФМБА России;
e-mail: olgsima50@mail.ru

Olga I. Stepanova*, Cand. Sci. (Biol.), Scientific
Center of Biomedical Technologies of the Federal
Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: olgsima50@mail.ru

Клёсов Роман Алексеевич, ФГБУН «Научный
центр биомедицинских технологий» ФМБА
России;
e-mail: klesrom@mail.ru

Roman A. Klesov, Scientific Center of Biomedical
Technologies of the Federal Medical and Biological
Agency of Russia;
e-mail: klesrom@mail.ru

Семёнов Хызыр Хыйсаевич, к.б.н., ФГБУН
«Научный центр биомедицинских технологий»
ФМБА России;
e-mail: info@scbmt.ru

Khyzyr Kh. Semenov, Cand. Sci. (Biol.), Scientific
Center of Biomedical Technologies of the Federal
Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: info@scbmt.ru

Онищенко Нина Андреевна, д.м.н., проф.,
ФГБУ «Национальный медицинский исследова-
тельский центр трансплантологии и искусствен-
ных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздрава России;
e-mail: allanik64@yandex.ru

Nina A. Onishchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Shumakov National Medical Research Center of
Transplantology and Artificial Organs of the Mi-
nistry of Health Care of Russia;
e-mail: allanik64@yandex.ru

Никольская Алла Олеговна, к.б.н., ФГБУ
«Национальный медицинский исследова-
тельский центр трансплантологии и искусствен-
ных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздрава России;
e-mail: allanik64@yandex.ru

Alla O. Nikolskaya, Cand. Sci. (Biol.), Shuma-
kov National Medical Research Center of Transp-
lantology and Artificial Organs of the Ministry
of Health Care of Russia;
e-mail: allanik64@yandex.ru

Пузырёва Галина Анатольевна, ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт общей па-
тологии и патофизиологии»;
e-mail: pgamrik@yandex.ru

Galina A. Puzyreva, Research Institute of General
Pathology and Pathophysiology;
e-mail: pgamrik@yandex.ru

Алчинова Ирина Борисовна, к.б.н., ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт общей па-
тологии и патофизиологии»;
e-mail: alchinovairina@yandex.ru

Irina B. Alchinova, Cand. Sci. (Biol.), Research
Institute of General Pathology and Pathophysiology;
e-mail: alchinovairina@yandex.ru

Деморжи Марина Сергеевна, ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт общей па-
тологии и патофизиологии»;
e-mail: demorji@yandex.ru

Marina S. Demorzhi, Research Institute of General
Pathology and Pathophysiology;
e-mail: demorji@yandex.ru

Черепов Антон Борисович, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
e-mail: antoncherepov2016@gmail.com

Anton B. Cherepov, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;
e-mail: antoncherepov2016@gmail.com

Метёлкин Аркадий Андреевич, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
e-mail: armetelkin@gmail.com

Arkady A. Metelkin, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;
e-mail: armetelkin@gmail.com

Нестеренко Михаил Владимирович, д.б.н., ООО «Лактобио»;
e-mail: mvester2000@mail.ru

Mikhail V. Nesterenko, Dr. Sci. (Biol.), Lactobio LLC;
e-mail: mvester2000@mail.ru

Басок Юлия Борисовна, д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России;
e-mail: bjb2005@mail.ru

Yulia B. Basok, Dr. Sci. (Med.), Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: bjb2005@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АЦЕТАТА СВИНЦА НА СЕНСОРНЫЕ РЕАКЦИИ КРЫС

А.А. Ватаева*, М.В. Мельникова, Е.Б. Шустов, В.Ф. Остров,
М.Е. Шемаев, Ю.С. Алексеева

ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

Одним из проявлений интоксикации соединениями свинца является нейротоксичность. В разработке лекарственных средств для терапии отравлений соединениями свинца большое значение имеет использование современных методик оценки нейротоксического действия. В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение особенностей проявлений нейротоксичности свинца в отдаленном периоде с использованием компьютеризированной тестовой системы количественной оценки рефлекса испуга у лабораторных животных TSE Startle Response System (“TSE”, Германия). В качестве тест-системы выбраны аутбредные крысы-самцы массой тела 180–220 г. Животные были рандомизированы на контрольную и экспериментальную группы, последней однократно внутрибрюшинно ввели ацетат свинца в дозе 300 мг/кг. У выживших животных на 3-й и 29-й день проводили оценку сенсорных реакций с использованием нейрофизиологического теста реакции на внезапный стимул Startle Response System. Как в раннем, так и в отдаленном периодах острой интоксикации свинцом были отмечено снижение ответных реакций на световой, шумовой и электрошолевой стимулы, что может быть следствием накопления свинца в тканях мозга.

Ключевые слова: свинец, острое отравление, отдаленные последствия отравлений, сенсорные реакции

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа была выполнена в рамках государственного задания ФМБА России № 388-00071-24-00 (код темы 64.004.24.800).

Для цитирования: Ватаева А.А., Мельникова М.В., Шустов Е.Б., Остров В.Ф., Шемаев М.Е., Алексеева Ю.С. Оценка влияния ацетата свинца на сенсорные реакции крыс. *Биомедицина*. 2025;21(3):53–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-53-57>

Поступила 07.04.2025

Принята после доработки 16.06.2025

Опубликована 10.09.2025

ASSESSMENT OF LEAD ACETATE EFFECTS ON SENSORY REACTIONS IN RATS

Alena A. Vataeva*, Margarita V. Melnikova, Evgeniy B. Shustov,
Vladimir F. Ostrov, Mikhail E. Shemaev, Yuliya S. Alekseeva

Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Bekhtereva Str., 1

Neurotoxicity is a manifestation of intoxication with lead compounds. When developing new drugs for the treatment of lead poisoning, modern methods for assessing the neurotoxic effect of such compounds are of great importance. In view of this, we aimed to study long-term manifestations of lead neurotoxicity using a computerized test system for quantitative assessment of the startle reflex in laboratory animals –

the TSE Startle Response System (“TSE”, Germany). Outbred male rats weighing 180–220 g were selected as a test system. The animals were randomized into control and experimental groups. The experimental group received a single intraperitoneal injection of lead acetate at a dose of 300 mg/kg. In the surviving animals, sensory responses were assessed on days 3 and 29 using the neurophysiological test of response to a sudden stimulus, the Startle Response System. In both the short- and long-term periods of acute lead intoxication, a decrease in responses to light, noise, and electrical pain stimuli was noted, which may be a consequence of lead accumulation in brain tissue.

Keywords: lead, acute poisoning, long-term effects of poisoning, sensory reactions

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

Funding: this work was performed in the framework of State task of the Federal Medical Biological Agency No. 388-00071-24-00 (number 64.004.24.800).

For citation: Vataeva A.A., Melnikova M.V., Shustov E.B., Ostrov V.F., Shemaev M.E. Alekseeva Yu.S. Assessment of Lead Acetate Effects on Sensory Reactions in Rats. *Journal Biomed.* 2025;21(3):53–57. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-53-57>

Submitted 07.04.2025

Revised 16.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Свинец (Pb^{2+}) — металл, который в ионной форме широко распространен в окружающей среде благодаря его активному использованию в промышленности. По данным ВОЗ, в 2021 году 1,5 млн смертей во всем мире были связаны с отравлением свинцом [1]. Одним из видов токсичности, отмеченным для свинца, является нейротоксичность, механизм развития которой носит многофакторную природу и включает в себя вытеснение двухвалентных ионов, подавление активности ферментов, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, нейровоспаление [2]. Оценка функциональных проявлений нейротоксичности имеет большое значение в разработке антидотов к нейротоксикантам. В связи с этим **целью исследования** было изучение особенностей проявлений нейротоксичности свинца в отдаленном периоде с использованием компьютеризированной тестовой системы количественной оценки рефлекса испуга у лабораторных животных TSE Startle Response System (“TSE”, Германия) у аутбредных крыс.

Материалы и методы

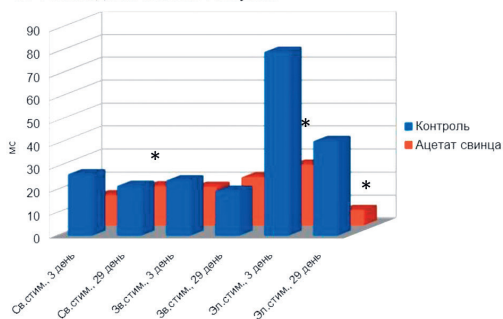
В исследовании использовались здоровые аутбредные крысы-самцы массой тела на на-

чало исследования 180–220 г, поступившие из НИЦ «Курчатовский институт» — питомник «Рапполово» (Ленинградская обл.), имеющие ветеринарное свидетельство и прошедшие 14-дневный карантин.

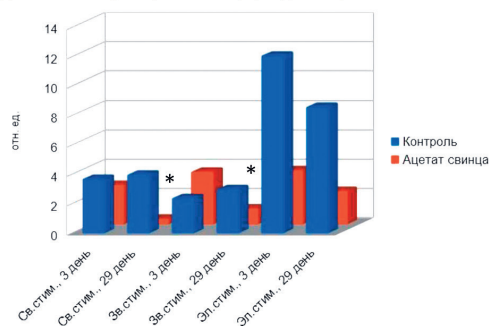
Лабораторные животные были распределены на две группы по 12 животных: контроль и ацетат свинца. В качестве нейротропного токсиканта был использован ацетат свинца (ООО АО «Реахим», Россия) однократно внутривентриально в дозе 300 мг/кг в виде 4,8% водного р-ра с pH=6–7. Доза ацетата свинца, соответствующая среднелетальной дозе для выбранного пути введения, была подобрана в ходе предварительного исследования. Животным контрольной группы однократно внутривентриально ввели воду для инъекций в эквивалентном количестве. Наблюдение за животными проводили с 1-го по 29-й день эксперимента.

В качестве нейрофизиологического маркера нарушений функций рефлекторной деятельности мозга у выживших после острой интоксикации животных использовали показатели реакции на внезапный световой, звуковой и электротокковый стимул на компьютеризированной тестовой системе количественной оценки рефлекса

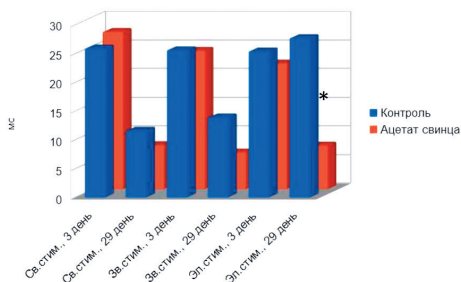
Длительность реакции на стимул, среднее арифметическое по 3 последовательным стимулам



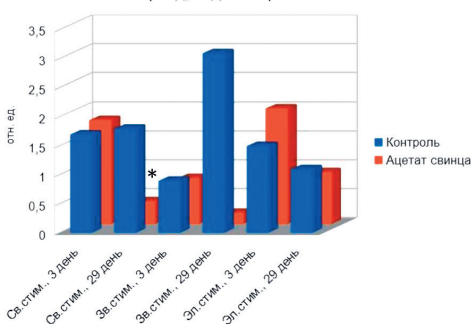
Длительность реакции на стимул, индекс нарастания ответа



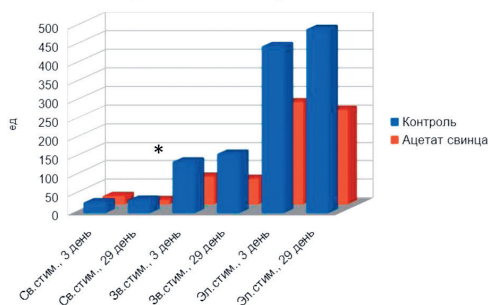
Латентный период, среднее арифметическое по 3 последовательным стимулам



Латентный период, индекс нарастания ответа



Амплитуда реакции, среднее арифметическое по 3 последовательным стимулам



Количество локальных пиков на записи реакции, среднее арифметическое по 3 последовательным стимулам

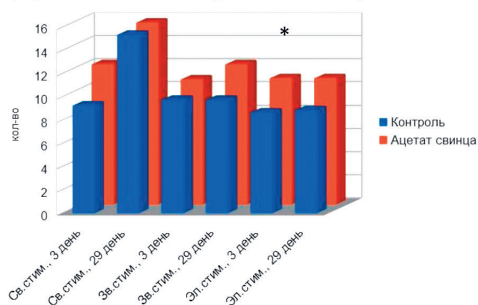


Рис. Результаты оценки сенсорных реакций с использованием теста реакции на внезапный стимул Startle Response System, где * — $p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе.

Fig. Assessment of sensory responses using the Startle Response System test of response to a sudden stimulus, * — $p \leq 0.05$ in relation to the control group.

испуга у лабораторных животных TSE Startle Response System (“TSE”, Германия). Крыс помещали на измерительную платформу, подключённую к ПК с интегрированным пакетом программного обеспечения Startle Response. На 3-й, 29-й день регистрировали сенсорные реакции живот-

ных в ответ на три стимула разной модальности по следующему алгоритму: 1) звуковая адаптация животного (белый шум 65 дБ) — 2 мин; 2) вычисление триггерной точки — 30 с; 3) световой стимул — 40 мс + интервал — 5 с (повторение трижды); 4) звуковой стимул (белый шум 115 дБ) —

40 мс + интервал — 15 с (повторение трижды); 5) болевой стимул (1 мА) — 40 мс + интервал — 30 с (повторение трижды).

Оценивали следующие показатели: латентный период, продолжительность (максимальная длительность) реакции, пиковая амплитуда. Анализировали усредненные значения ответов на стимул, а также, в качестве дополнительной нейрофизиологической информации, индекс нарастания ответа (ИНО, отношение значения при третьем стимуле к первому), который характеризует процессы суммации импульсов в таламусе, их сенситизации или угасания.

Статистическая обработка полученных экспериментальных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Анализ данных» и специализированной программы статистического анализа Statistica v.10. Достоверность различий между группами оценивалась по ранговому непараметрическому критерию Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты в основном демонстрируют сходные показатели рефлекторного ответа на сенсорные стимулы у контрольных и выживших животных из экспериментальной группы в раннем периоде после отравления свинцом (рис.).

На 3-и сут после введения ацетата свинца у экспериментальной группы были отмечены следующие статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$): снижение длительности реакции на световой стимул (на 61%) и электрический ток (на 67%), снижение амплитуды реакции на электрический стимул (на 39%) и увеличение количества пиков при стимуляции электрическим током. Отмеченные признаки могут быть следствием повышения тормозного контроля над рефлекторным ответом в ранний период после интоксикации. На 29-й день от момента введения ацетата свинца зафиксировано снижение ответных реакций при повторной стимуляции вспышкой света или резким звуком и амплитуды реакции на свет, что может быть связано с нарушениями обработки сенсорных сигналов в таламусе.

Заключение

Таким образом, нарушения сенсорных реакций фиксируются как в раннем, так и в отдаленном периодах интоксикации ацетатом свинца в нейрофизиологическом тесте на внезапный стимул Startle Response System по ряду показателей. Выявленные изменения могут быть связаны с динамикой концентрации металла в тканях мозга, который, в свою очередь, вызывает снижение ответных реакций на световой, звуковой (шум) и электроболевой стимулы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>
2. Virgolini M.B., Aschner M. Molecular mechanisms of lead neurotoxicity. *Adv. Neurotoxicol.* 2021;5:159—213. DOI: 10.1016/bs.ant.2020.11.002.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ватаева Алёна Андреевна*, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: pabo-elti@mail.ru

Alena A. Vataeva*, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: pabo-elti@mail.ru

Мельникова Маргарита Викторовна, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: margarita10108@mail.ru

Margarita V. Melnikova, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: margarita10108@mail.ru

Шустов Евгений Борисович, д.м.н., проф., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Evgeny B. Shustov, Dr. Sci. (Med.), Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Остров Владимир Федорович, к.б.н., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: ostrov.v.f@toxicology.ru

Vladimir F. Ostrov, Cand. Sci. (Biol.), Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ostrov.v.f@toxicology.ru

Шемаев Михаил Евгеньевич, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: shemaevm@mail.ru

Mikhail E. Shemaev, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: shemaevm@mail.ru

Алексеева Юлия Сергеевна, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: julia-97alex22@yandex.ru

Yuliya S. Alekseeva, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: julia-97alex22@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ ИММУНИЗАЦИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ МИОСТАТИНОМ НА ПРИВЕСЫ МОЛОДНЯКА БАРАНОВ И ОВЕЦ

В.А. Езерский, О.Б. Жукова, Е.М. Колоскова*

*Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии,
биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»
249013, Российская Федерация, Калужская обл., Боровск, п. Институт*

Разработка биопрепаратов на основе генно-инженерных технологий — перспективное направление в области создания вакцин для животноводства, в частности для повышения мясной продуктивности в овцеводстве. Миостатин — негативный регулятор роста скелетных мышц, блокировка действия эндогенного белка иммунизацией животных рекомбинантным миостатином приводит к выработке специфического антительного ответа и приросту мышечной массы. Исследовали влияние трехкратной вакцинации рекомбинантным миостатином на рост ягнят (баранов и овец) в откормочный период в условиях пастбищно-загонного содержания. Было показано, что привесы иммунизированных баранов и овец за 4,5 мес. были выше, чем у животных контрольной группы, в среднем на 4 и 2 кг соответственно. Было отмечено отсутствие падежа в опытной группе и выдвинуто предположение о положительном влиянии примесных белков *E. coli* в составе рекомбинантной вакцины.

Ключевые слова: рекомбинантный белок, миостатин, иммунизация, привесы, ягнята

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания № 0445-2021-0002.

Для цитирования: Езерский В.А., Жукова О.Б., Колоскова Е.М. Влияние иммунизации рекомбинантным миостатином на привесы молодняка баранов и овец. *Биомедицина*. 2025;21(3):58–62. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-58-62>

Поступила 07.04.2025

Принята после доработки 24.07.2025

Опубликована 10.09.2025

EFFECT OF RECOMBINANT MYOSTATIN IMMUNIZATION ON THE WEIGHT GAIN OF LAMBS

Vadim A. Ezerskiy, Olga B. Zhukova, Elena M. Koloskova*

*All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition —
Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute
of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst
249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institut Village*

The development of biologically active drugs based on genetic engineering technologies is a promising area in the field of creating vaccines for livestock, in particular, to increase meat productivity in sheep farming. Myostatin is a negative regulator of skeletal muscle growth. Blocking the action of endogenous protein by immunizing animals with recombinant myostatin leads to the development of a specific antibody response and a gain in muscle mass. The effect of three-fold vaccination with recombinant myostatin on the weight gain of lambs (rams and sheep) during the fattening period under pasture–corral conditions was studied. It was shown that the weight gain of immunized rams and sheep during the period of 4.5 months was higher than that in the control group animals by an average of 4 and 2 kg, respectively. The absence of mortality in the experimental group was noted, suggesting a positive effect of *E. coli* impurity proteins in the recombinant vaccine.

Keywords: recombinant protein, myostatin, immunization, weight gain, lambs

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

Funding: the work was performed in the framework of State Project No. 0445-2021-0002 indicated only when available.

For citation: Ezerskiy V.A., Zhukova O.B., Koloskova E.M. Effect of Recombinant Myostatin Immunization on the Weight Gain of Lambs. *Journal Biomed.* 2025;21(3):58–62. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-58-62>

Submitted 07.04.2025

Revised 24.07.2025

Published 10.09.2025

Введение

Развитие мясного овцеводства требует пород с повышенными продуктивными качествами, для этого всё чаще применяют маркер-ассоциированную селекцию по алелям генов, влияющих на мясную продуктивность [4, 10]. Среди них особая роль у гена миостатина (*MSTN*), функциональный полиморфизм которого приводит к увеличению мышечной массы у животных [7], птицы и рыбы [8]. Миостатин (МСТ) является регулятором роста скелетных мышц, влияет на метаболизм костной ткани: подавление его функций приводит к гипертрофии мышц, при избыточной экспрессии или введении происходит их атрофия. Воздействие на МСТ и его регуляторные пути можно использовать для увеличения мышечной массы с/х животных, лечения атрофии мышц у людей. Разрабатываются разные стратегии воздействия на МСТ с помощью антител, его пропептидов, растворимых рецепторов и эндогенных антагонистов [9].

Целенаправленная селекция с/х животных на основе нужных вариаций генов-маркеров мясной продуктивности — более длительный процесс по сравнению с биотехнологическими методами. Разработка биопрепаратов на основе генно-инженерных технологий, а именно рекомбинантных белков (РБ) с направленными антигенными свойствами — перспективное направление для создания вакцинных препаратов. Так, в работе китайских исследователей четырехкратная иммунизация свиней с ин-

тервалом 14 сут рекомбинантным полным адьювантом Фрейнда приводила к повышению содержания антител к МСТ и приросту массы свиней [6]. Мы использовали рекомбинантный зрелый миостатин (рМСТ), продукт экспрессии созданного нами штамма-продуцента *E. coli* BL21(DE3)/pET-MSTN. У иммунизированных им мышей, кроликов, баранов с применением разных адьювантов и способов иммунизации также был отмечен антительный ответ и тенденция к увеличению живой массы [2, 3]. Задача настоящего исследования заключалась в возможности проверки влияния трехкратной вакцинации на привесы не только баранов, но и овец в естественных условиях традиционного овцеводства.

Целью работы была оценка влияния вакцинации рМСТ на привесы овец и баранов в откормочный период в условиях пастбищно-загонного содержания.

Материалы и методы

Вакцина. Рекомбинантный миостатин в буфере с 8 М мочевиной (5 мг/мл) разводили стерильным физ. р-ром до концентрации 2 мг/мл и смешивали с адьювантом — гелем гидроокиси алюминия (ГА) («Щёлковский биокомбинат», Россия) в объёмном соотношении 1:1. Доза препарата составляла 1 мг рМСТ/1 мл/гол.

Опытные животные. Опыт проводили в Дагестане, Буйнакском районе, в условиях частного овцеводческого хозяйства

в весенне-летний период. Животные находились на пастбищном содержании и в загоне, на рационе, принятом в хозяйстве. Экспериментальные животные, возраст которых на начало опыта составлял 3–5 мес., — помеси полутонкорунных, курдючных и местных грубошерстных пород. Живая масса баранов составляла 17–33 кг, овец — 16–31 кг. Были сформированы две группы — контрольная (50 овец и 21 баран) и опытная (19 и 18 соответственно). Все животные в начале эксперимента были помечены ушными бирками с номером. Иммунизацию опытных животных проводили трижды: в начале, на 30-е и 80-е сут эксперимента. Взвешивание проводили периодически на протяжении опыта, длительность которого составляла 4,5 мес. и в среднем соответствовала региональному откормочному периоду до массового убоя животных. Для оценки влияния вакцин с рМСТ на привесы ягнят из каждой группы (подгруппы) по принципу парных аналогов были выбраны по 12 голов с максимально близкой на начало опыта массой.

Способ иммунизации. Вакцину вводили подкожно, в 4–5 точек в подмышечную область, лишённую плотного шёрстного покрова.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета статистического анализа данных программы Microsoft Office Excel 2010. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Ранее нами было показано, что подкожная вакцинация рМСТ индуцирует синтез аутоантител к МСТ, коррелирующий с приростом живой массы у кроликов [3] и 4-мес. баранов [2]. Живая масса баранов через 28 сут после иммунизации была выше, чем у контрольных, в среднем на 1,5 кг. В настоящем эксперименте мы оценивали прирост живой массы ягнят в зависимо-

сти от пола и количества вакцинаций. Если ранее, спустя месяц после начала эксперимента мы наблюдали заметный прирост живой массы, в описываемом опыте, напротив, отмечена отрицательная динамика: все ягнята потеряли в массе. Однако на 80-е сут эксперимента (50 сут после второй иммунизации) все животные прибавили в массе, и у ягнят опытной группы привесы были заметно выше, особенно у баранов (табл.).

За откормочный период (около 4,5 мес.) прирост живой массы у баранов опытной группы был в среднем на 4,6 кг выше, чем у животных контрольной группы. Вакцинация рМСТ оказала позитивное влияние, хотя и не такое выраженное, как у баранов, на привесы овец: средняя масса овцы опытной группы была почти на 2 кг больше, чем у овцы контрольной группы.

Отвесы в начале эксперимента (первые 30 сут) объясняются как переходом животных, собранных на откормочных площадках, на пастбищное содержание, так и резким изменением рациона. Это сильные стресс-факторы как для самого животного, так и для микробиоты его желудочно-кишечного тракта.

Было отмечено, что у ягнят опытных групп (в т.ч. иммунизированных рМСТ с применением полного адьюванта Фрейнда; здесь не рассматриваются) на протяжении эксперимента не было падежа, тогда как в контрольной группе было потеряно 4 ягнёнка по причине кишечных заболеваний. Бактериальные компоненты и инактивированные бактерии применяются в качестве иммуномодуляторов и вакцин [1, 5, 11]. Наш рМСТ нарабатывается в виде телец включения, и, несмотря на очистку, используемый нами для вакцинации раствор, кроме основного белка (около 50%), содержал примеси бактериальных белков *E. coli*, которые, предположительно, способствовали дополнительной стимуляции иммунитета [3]. Возможно, тщательная очистка РБ от бактериальных белков

Таблица. Динамика набора массы баранов и овец контрольных и опытных групп ($M \pm m$, $n=12$)
Table. Dynamics of weight gain of rams and sheep in control and experimental groups ($M \pm m$, $n=12$)

Группа	Показатель	Сутки				
		1	30	80	110	133
Бараны						
Контроль	Средняя масса, кг	24,4±3,1	22,1±3,3	30,1±5,5	33,5±6,2	44,0±6,4
	Привесы, кг		-2,3	5,7	9,1	19,6
Опыт	Средняя масса, кг	23,5±2,1	21,6±2,6	31,9±3,2	36,3±3,6	47,7±2,9
	Привесы, кг		-1,9	8,4	12,8	24,2
Овцы						
Контроль	Средняя масса, кг	22,1±1,4	21,0±1,0	26,8±0,8	33,0±1,4	36,0±1,8
	Привесы, кг		-1,1	4,7	10,9	13,9
Опыт	Средняя масса, кг	22,1±1,8	20,8±1,9	27,8±2,4	34,3±2,3	37,9±2,9
	Привесы, кг		-1,3	5,7	12,2	15,8

не обязательна: плюсы — не только снижение себестоимости вакцины, но и, возможно, улучшение его качества: синергизм иммуномодулирующих свойств бактериальных компонентов и действия РБ-антигена должен привести к увеличению основного антительного ответа и повысить сопротивляемость бактериальным инфекциям.

Заключение

Иммунизация овец рекомбинантным зрелым миостатином индуцирует синтез

специфических аутоантител. Трехкратная вакцинация рМСТ ягнят в откормочный период в условиях пастбищно-загонного содержания привела к приросту живой массы иммунизированных баранчиков и овец в среднем на 4 и 2 кг выше, чем у животных контрольной группы соответственно. Было отмечено отсутствие падежа в опытной группе, в связи с чем выдвинуто предположение о положительном эффекте наличия примесных белков *E. coli* в составе рекомбинантной вакцины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Александрова М.А., Радченко В.В., Липкин В.М. Инактивированная бактериальная культуральная суспензия *E. coli* — действующий компонент фармакологических препаратов. *Сетевое издание: Современные проблемы науки и образования*. 2011;6. [Alexandrova M.V., Radchenko V.V., Lipkin V.M. Inaktivirovannaya bakterial'naya kul'tural'naya suspenziya *E. coli* — dejstvuyushchij komponent farmakologicheskikh preparatov [Inactivated bacterial culture suspension *E. coli* — is an active constituent of the pharmaceutical products]. *Setevoe izdanie: Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Online publication: Modern problems of science and education]. 2011;6. (In Russian)].

2. Жукова О.Б., Колоскова Е.М. Иммунизация ягнят рекомбинантным миостатином влияет на показатели роста. *Биомедицина*. 2024;20(3Е):54–58.

[Zhukova O.B., Koloskova E.M. Immunizaciya yagnyat rekombinantnym miostatinom vliyaet na pokazateli rosta [Immunization of Lambs with Recombinant Myostatin Affects Growth Rates]. *Biomeditsina* [Journal Biomed.] 2024;20(3Е):54–58. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2713-0428-20-3Е-54-58.

3. Колоскова Е.М., Езерский В.А. Рекомбинантный миостатин: выделение и использование в вакцинах. *Биомедицина*. 2023;19(3):17–22. [Koloskova E.M., Ezerskiy V.A. Rekombinantnyy miostatin: vydelenie i ispol'zovanie v vaksinakh [Recombinant myostatin: Isolation and use in vaccines]. *Biomeditsina* [Journal Biomed]. 2023;19(3):17–22. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-19-3-17-22.

4. Криворучко А.Ю., Зуев Р.В., Суров А.И., Скокова А.В., Каниболоцкая А.А., Лиховид А.А., Яцык О.А. Полногеномный поиск новых

- генов-кандидатов мясной продуктивности у овец северокавказской мясо-шерстной породы. *Генетика*. 2023;59(5):562–572. [Krivoruchko A.Yu., Zuev R.V., Surov A.I., Skokova A.V., Kanibolockaya A.A., Lihovid A.A., Yacyk O.A. Polnogenomnyj poisk novyh genov-kandidatov myasnoj produktivnosti u ovec severokavkazskoj myaso-sherstnoj породы [A Genome-Wide Search of New Meat Productivity Candidate Genes in North Caucasian Meat and Wool Sheep Breed]. *Genetics*. 2023;59(5):562–572. (In Russian)]. DOI: 10.31857/S0016675823050090.
5. Светоч Э.А., Дятлов И.А., Карцев Н.Н., Ерусланов Б.В., Канащенко М.Е., Фурсова Н.К. Разработка кандидатных вакцин против инфекции, вызванной шига-токсин-продуцирующими *Escherichia coli*. Ч. 1. *Бактериология*. 2020;5(2):56–70. [Svetoch E.A., Dyatlov I.A., Kartsev N.N., Eruslanov B.V., Kanashenko M.E., Fursova N.K. Razrabotka kandidatnyh vakcin protiv infekcii, vyzvannoj shiga-toksin-produciruyushchimi *Escherichia coli*. Ch. 1 [Development of candidate vaccines against infection caused by shiga-toxin producing *Escherichia coli*. Part 1]. *Bakteriologiya* [Bacteriology]. 2020;5(2):5–70. (In Russian)]. DOI: 10.20953/2500-1027-2020-2-56-70.
6. Long D.B., Zhang K.Y., Chen D.W., Ding X.M., Yu B. Effects of active immunization against myostatin on carcass quality and expression of the myostatin gene in pigs. *Anim. Sci. J.* 2009;80(5):585–590. DOI: 10.1111/j.1740-0929.2009.00666.x.
7. Miar Y., Salehi A., Kolbehdari D., Aleyasin S.A. Application of myostatin in sheep breeding programs: A review. *Mol. Biol. Res. Commun.* 2014;3(1):33–43.
8. Shoyombo A., Abdulmojeed Y., Alabi O., Popoola M., Okon E., Arije D. Applications of Myostatin in Poultry and Aquaculture — A Review. *Open Agric. J.* 2022;16:e187433152208010. DOI: 10.2174/18743315-v16-e2208010.
9. Suh J., Lee Y.S. Myostatin Inhibitors: Panacea or Predicament for Musculoskeletal Disorders? *J. Bone Metab.* 2020;27(3):151–165. DOI: 10.11005/jbm.2020.27.3.151.
10. Tellam R.L., Cockett N.E., Vuocolo T., Bidwell C.A. Genes contributing to genetic variation of muscling in sheep. *Front Genet.* 2012;3:164. DOI: 10.3389/fgene.2012.00164.
11. <https://zooperm.shop/upload/iblock/87e/eu4zqke-c5y5v1qo5rgg106gu0sk3cubt.pdf?ysclid=ma2z-0jtonj84150042>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Езерский Вадим Аркадьевич, Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;

e-mail: ez.vadim@yandex.ru

Жукова Ольга Борисовна, Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;

e-mail: olgazhukova19801031@gmail.ru

Колоскова Елена Михайловна*, к.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;

e-mail: heleko3@yandex.ru

Vadim A. Ezerskiy, All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: ez.vadim@yandex.ru

Olga B. Zhukova, All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: olgazhukova19801031@gmail.com

Elena M. Koloskova*, Cand. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: heleko3@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

БИОМОДЕЛЬ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФЕНИЛКАРБАМАТОМ

П.К. Потапов^{1,2,*}, Е.Б. Шустов¹, М.В. Мельникова¹, А.В. Бельская¹,
Е.А. Золотоверхая¹

¹ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»,
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6ж

Острые интоксикации пестицидами, гербицидами и инсектицидами на основе ингибиторов холинэстераз составляют до 50% от госпитализаций по причине токсического отравления и приводят либо к продолжительной утрате трудоспособности, либо к инвалидности. Эти соединения преимущественно вызывают дисфункцию холинергической медиаторной системы, однако могут проявлять также нерцепторное действие. Последствиями тяжелых отравлений карбаматами могут быть патологические состояния, возникающие в отдаленном периоде интоксикации, — психоорганический синдром, астенические состояния, нейропатии. В литературе данные о профилактических или лечебных препаратах, препятствующих возникновению таких состояний, отсутствуют. Для разработки эффективных средств фармакологической коррекции необходимо создание адекватных биомоделей отдаленных последствий отравлений, вызванных карбаматами.

Ключевые слова: биомодель, отравления, фенилкарбамат, отдаленные последствия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: научное исследование проведено в рамках выполнения государственного задания ФМБА России № 388-00071-24-00 (код темы 64.004.24.800).

Для цитирования: Потапов П.К., Шустов Е.Б., Мельникова М.В., Бельская А.В., Золотоверхая Е.А. Биомодель отдаленных последствий острых отравлений фенилкарбаматом. *Биомедицина*. 2025;21(3): 63–67. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-63-67>

Поступила 17.04.2025

Принята после доработки 18.06.2025

Опубликована 10.09.2025

BIOMODELING REMOTE CONSEQUENCES OF ACUTE PHENYLCARBAMATE POISONING

Petr K. Potapov^{1,2,*}, Eugeny B. Shustov¹, Margarita V. Melnikova¹, Alisa V. Belskaya¹,
Ekaterina A. Zolotoverkhaia¹

¹ Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Bekhtereva Str., 1

² S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akad. Lebedeva Str., 6Zh

Acute intoxications with pesticides, herbicides, and insecticides based on cholinesterase inhibitors account for up to 50% of hospitalizations due to toxic poisoning, leading to either long-term incapacitation or disability. These compounds predominantly cause dysfunction of the cholinergic mediator system, while exhibiting non-receptor effects. The consequences of severe carbamate poisoning can result in pathological

conditions that occur in the long-term period of intoxication, including psycho-organic syndrome, asthenic conditions, neuropathies. The current literature lacks data on preventive or therapeutic drugs to prevent the occurrence of such conditions. The development of effective means of pharmacological correction requires adequate biomodels for studying remote effects of carbamate poisoning.

Keywords: biomodel, poisoning, phenylcarbamate, long-term consequences

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

Funding: the scientific research was conducted within the framework of the State assignment of the Federal Medical and Biological Agency of Russia No. 388-00071-24-00 (topic code 64.004.24.800).

For citation: Potapov P.K., Shustov E.B., Melnikova M.V., Belskaya A.V., Zolotoverkhaia E.A. Biomodeling Remote Consequences of Acute Phenylcarbamate Poisoning. *Journal Biomed.* 2025;21(3):63–67.

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-63-67>

Submitted 17.04.2025

Revised 18.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Карbamаты находят широкое применение при производстве лекарственных средств, а также в качестве пестицидов в сельском хозяйстве. Среди отравлений лекарственными препаратами карbamаты встречаются редко, однако среди интоксикаций пестицидами они встречаются с высокой частотой. По данным ВОЗ, за год в мире происходит около миллиона госпитализаций, вызванных непреднамеренным острым отравлением пестицидами.

Основной механизм токсического действия карbamатов — обратимое связывание холинэстераз (ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы), вследствие чего происходит ингибирование их активности, накопление ацетилхолина (АЦХ) в синапсах и гиперстимуляция мускариновых холинергических рецепторов [4]. Основными синдромами поражения нервной системы при острых отравлениях являются: различные расстройства сознания, нейровегетативные нарушения, двигательные нарушения, отек головного мозга, периферические невропатии [1]. В литературе описаны данные о последствиях отравлений карbamатами, возникающих в отдаленном периоде. Так, после тяжелого от-

равления фенилкарbamатом через 2 недели после интоксикации у крыс установлены изменения в состоянии системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов [2].

Отсутствие адекватных биологических моделей возникающих патологических состояний в отдаленном периоде после отравления нейротропными токсикантами замедляет процесс разработки эффективных средств фармакологической коррекции состояний, нередко приводящих к утрате дееспособности пострадавших.

Цель работы — исследование динамики показателей состояния организма животных, выживших после тяжелого острого отравления фенилкарbamатом, формирующих феномен отдаленных последствий.

Материалы и методы

В исследовании использовались здоровые нелинейные белые крысы-самцы массой тела на начало исследования 180–220 г, содержащиеся в стандартных условиях сертифицированного вивария. Животные были распределены на две группы: контрольную и опытную. Контрольная группа содержала 8 крыс-самцов, а опытная группа — 15.

Острое отравление вызывали однократным внутрибрюшинным введением полуметальной дозы (1,6 мг/кг) гидрохлорид замещенного 2[(диметиламино)метил]арилдиметилкарбамата (фенилкарбамата) [2], синтезированного в лаборатории синтеза лекарственных препаратов ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России. Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили воду для инъекций.

Оценивалась динамика массы тела, потребления корма и воды, внешних признаков проявлений интоксикации. Когнитивные функции оценивали на 6–7 и 28–29 дни методом «Условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ)». Забор крови из подъязычной вены осуществляли на 30-й день исследования. Общеклинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Advia 2120i фирмы “Siemens” (Германия). Определение основных показателей гемостаза в плазме крови производили на коагулометре CoaLab 1000 (Германия) с реактивами фирмы АО «Диакон ДС» (Россия).

Статистическая обработка полученных экспериментальных данных осуществлялась в программе Statistica v.10. Для оценки достоверности различий между группами для качественных признаков (летальность) применялся метод точной вероятности Фишера (различия в частотах выявления признака), при блочной количественной

оценке — непараметрический ранговый критерий Уайта, в остальных случаях — метод дисперсионного анализа (ANOVA). Различия группы считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$, тенденция к статистическим различиям выявлялась при уровне значимости $p < 0,1$.

Результаты и их обсуждение

Выполнено определение значений LD50 экспресс-методом по Прозоровскому [3]. Доза, вызывающая тяжелые острые отравления фенилкарбаматом, у крыс-самцов при внутрибрюшинном пути введения была равна 1,60 мг/кг.

Для животных с интоксикацией фенилкарбаматом специфические признаки острого отравления (судороги, мышечные подергивания, атаксия) отмечались у всех животных на протяжении 2–4 ч после интоксикации, после чего или наступала смерть животных, или к исходу первых суток их состояние нормализовывалось.

В острой постинтоксикационной фазе (1-я неделя) фенилкарбамат существенно замедлял рост массы тела животных, что является признаком его общетоксического действия. При анализе потребления корма и воды у животных установлено повышение их потребления под влиянием фенилкарбамата ($p < 0,05$).

Результаты оценки теста УРПИ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Динамика показателей теста УРПИ при моделировании отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами (доля в группе, %)

Table 1. Dynamics of the CPAR test indicators in modeling the remote consequences of acute poisoning with neurotoxicants (proportion in the group, %)

Группа / Показатель	Сохранение исходной УРПИ	Потребность в повторном обучении	Не воспроизводят УРПИ через 24 ч после обучения
Через 7–8 дней после острой интоксикации			
Контроль (n=8)	63	37	37
Фенилкарбамат (n=9)	11, $p=0,04$	88, $p=0,04$	88, $p=0,04$
Через 28–29 дней после острой интоксикации			
Контроль (n=8)	63	37	13
Фенилкарбамат (n=9)	44, $p=0,29$	55, $p=0,29$	67, $p=0,03$

Введение фенилкарбамата статистически достоверно снижало долю животных, сохранивших исходный памятный след от обучения как через 1 неделю после острой интоксикации, так и через 4 недели восстановительного периода. При этом повторное обучение у них не приводило к повышению способности воспроизведения памятного следа.

Результаты определения показателей клеточного состава крови животных и показателей гемостаза через 4 недели после тяжелого острого отравления фенилкарбаматом представлены в табл. 2.

После отравления фенилкарбаматом у выживших животных к концу формирования отдаленных последствий отмечается повышение гематокрита и соответствующего ему уровня гемоглобина, а также снижение абсолютного и относительного снижения количества моноцитов. Установлено, что фенилкар-

бамат в отдаленном периоде после острой интоксикации проявляет умеренное антикоагулянтное действие, увеличивая тромбиновое время свертывания крови.

Заключение

В результате проведенного экспериментального исследования было установлено, что в разработанной модели интоксикации карбаматом необходимо учитывать его нейротропное действие на процессы консолидации и воспроизведения памятного следа, а также системное действие на процессы кроветворения и гемостаза.

Разработанная биомодель может быть использована для поиска средств фармакологической коррекции отдаленных последствий, возникающих после острого отравления нейротропным токсикантом из группы карбаматов.

Таблица 2. Показатели клеточного состава крови животных и показатели гемостаза через 4 недели после острого отравления фенилкарбаматом (средние по группе, $M \pm m$)

Table 2. Blood cellular composition indices of animals and hemostasis indices four weeks after acute phenylcarbamate poisoning (average for the group, $M \pm m$)

Показатель	Контроль	Фенилкарбамат
Гемоглобин	15,1 $\pm$ 0,2	15,8 $\pm$ 0,2 (+5%, $p=0,03$)
Гематокрит	41,2 $\pm$ 0,5	43,3 $\pm$ 0,4 (+5%, $p=0,01$)
Моноциты	0,6 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1 (-38%, $p=0,09$)
Объем ретикулоцита	71,0 $\pm$ 1,0	73,0 $\pm$ 1,0 (+3%, $p=0,05$)
Протромбиновое время, с	27,3 $\pm$ 0,5	28,9 $\pm$ 0,3 (+4%, $p=0,09$)
Тромбиновое время, с	26,3 $\pm$ 0,6	28,0 $\pm$ 0,5 (+6%, $p=0,04$)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Великородная Ю.И., Мамулайшвили Н.И., Почепцов А.Я. Нейротоксические эффекты в центральной нервной системе при хронической интоксикации фосфорорганическими соединениями (экспериментальное исследование). *Вестник ВолГМУ*. 2013;47(3):56–61. [Velikorodnaya Yu.I., Mamulajshvili N.I., Pochepczov A.Ya. Nejrotoksicheskie efekty v central'noj nervnoj sisteme pri hronicheskoy intoksikacii fosfororganicheskimi soedineniyami (eksperimental'noe issledovanie) [Neurotoxic effects in the central nervous system in chronic intoxication with organophosphorus compounds (experimental study)]. *Vestnik VolGMU* [Bulletin of VolGMU]. 2013;47(3):56–61. (In Russian)].
2. Мелехова А.С., Бельская А.В., Зорина В.Н., Мельникова М.В., Кубарская Л.Г., Гайкова О.Н. Экспериментальная модель судорожного синдрома на основе фенилкарбамата. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(4):38–48. [Melekhova A.S., Belskaya A.V., Zorina V.N., Melnikova M.V., Kubarskaya L.G., Gaikova O.N. Eksperimental'naya model' sudorozhnogo sindroma na osnove fenilkarbamata [Experimental model of convulsive syndrome based on phenylcarbamate]. *Medicina ekstremal'nyh situacij* [Medicine of extreme situations]. 2024;26(4):38–48. (In Russian)]. DOI: 10.47183/mes.2024-26-4-38-48.
3. Прозоровский В.Б. *Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз*

и концентраций биологически активных веществ. Байкальск: Институт экологической токсикологии, 1994:46. [Prozorovskij V.B. *Prakticheskoe posobie po uskorennomu opredeleniyu srednih effektivnyh doz i koncentracij biologicheskii aktivnyh veshhestv* [A practical guide to the accelerated determination of average effective doses and concentrations of bi-

ologically active substances]. Baikal'sk: Institute of Ecological Toxicology Publ., 1994:46. (In Russian)]. 4. Darvesh S., Darvesh K.V., McDonald R.S., et al. Carbamates with differential mechanism of inhibition toward acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Journal of medicinal chemistry*. 2008;51(14):4200–4212. DOI: 10.1021/jm8002075.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Потапов Петр Кириллович*, к.м.н., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
e-mail: FORWARDspb@mail.ru

Petr K. Potapov*, Cand. Sci (Med.), Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia;
e-mail: FORWARDspb@mail.ru

Шустов Евгений Борисович, д.м.н., проф., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Evgeny B. Shustov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Мельникова Маргарита Викторовна, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: melnikova.m.v@toxicology.ru

Margarita V. Melnikova, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: melnikova.m.v@toxicology.ru

Бельская Алиса Владимировна, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: belskayaalisa@gmail.com

Alisa V. Belskaya, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: belskayaalisa@gmail.com

Золотоверхая Екатерина Андреевна, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: e.zolotoverkhaja@yandex.ru

Ekaterina A. Zolotoverkhaya, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: e.zolotoverkhaja@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ВНУТРЕННИХ КИШЕЧНЫХ СВИЩЕЙ

Н.С. Тропская^{1,2,*}, Е.В. Клычникова¹, Е.А. Кислякова¹, И.Г. Вилкова¹,
О.С. Кислицына¹, Ю.В. Гурман¹, О.В. Разбickaя¹, А.Ю. Ануров¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

² ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт
(национальный исследовательский университет)»

125993, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 4

В экспериментах на 20 крысах оценены биохимические маркеры органной дисфункции через 6 и 24 ч после моделирования внутренних кишечных свищей. Установлено, что биохимические маркеры органной дисфункции позволяют в ранние сроки после моделирования внутренних кишечных свищей выявить нарушение белково-синтетической функции печени, развитие синдрома цитолиза и холестаза, нарушение функции почек.

Ключевые слова: биохимические маркеры, полиорганная недостаточность, кишечные свищи, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тропская Н.С., Клычникова Е.В., Кислякова Е.А., Вилкова И.Г., Кислицына О.С., Гурман Ю.В., Разбickaя О.В., Ануров А.Ю. Биохимические маркеры органной дисфункции при экспериментальном моделировании внутренних кишечных свищей. *Биомедицина*. 2025;21(3):68–72. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-68-72>

Поступила 14.04.2025

Принята после доработки 06.06.2025

Опубликована 10.09.2025

BIOCHEMICAL MARKERS OF MULTIPLE ORGAN FAILURE (ORGAN DYSFUNCTION) IN EXPERIMENTAL MODELING OF INTERNAL INTESTINAL FISTULAS

Nataliya S. Tropkaya^{1,2,*}, Elena V. Klychnikova¹, Ekaterina A. Kislykova¹,
Irina G. Vilkova¹, Oksana S. Kislitsyna¹, Yulia V. Gurman¹, Olga V. Razbitskaya¹,
Artem Yu. Anurov¹

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department
129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Sq., 3

² Moscow Aviation Institute (National Research University)
125993, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe Highway, 4

In experiments on 20 rats, biochemical markers of organ dysfunction were assessed 6 and 24 h after modeling internal intestinal fistulas. It was found that biochemical markers of organ dysfunction allow early detection of impaired protein-synthetic function of the liver, development of cytolysis and cholestasis syndrome, and impaired renal function after modeling internal intestinal fistulas.

Keywords: biochemical markers, multiple organ failure, intestinal fistulas, rats

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

For citation: Tropetskaya N.S., Klychnikova E.V., Kislykova E.A., Vilkova I.G., Kislitsyna O.S., Gurman Yu.V., Razbitskaya O.V., Anurov A.Yu. Biochemical Markers of Multiple Organ Failure (Organ Dysfunction) in Experimental Modeling of Internal Intestinal Fistulas. *Journal Biomed.* 2025;21(3):68–72. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-68-72>

Submitted 14.04.2025

Revised 06.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Полиорганная недостаточность является одной из ведущих причин смерти пациентов отделений интенсивной терапии и определяется как тяжелая неспецифическая стресс-реакция организма, выражающаяся в недостаточности двух и более функциональных систем и органов организма с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности [1]. Использование экспериментальных моделей, воспроизводящих полиорганную недостаточность, является весьма важной и наиболее перспективной стратегией по изучению патофизиологических механизмов формирования дисфункции органов и разработке методов их лечения [2]. Экспериментальная модель CLP (cecal ligation and puncture) — модель перевязки и перфорации слепой кишки наиболее точно воспроизводит гемодинамические и метаболические изменения, наблюдаемые при сепсисе, и, по существу, имитирует их развитие у людей [3].

Цель работы — оценить биохимические маркеры органной дисфункции в ранние сроки после моделирования внутренних кишечных свищей.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 20 крысах-самцах популяции линий Wistar массой тела 300–350 г в возрасте 12 мес. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ

СП им. Н.В. Склифосовского. Крысы адаптировались в течение 1 мес. в виварии. Все животные содержались в лаборатории в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 20–24°C и влажности 45–65%, с режимом освещенности с 8.00 до 20.00 — свет, с 20.00 до 8.00 — сумеречное освещение.

С целью моделирования внутренних кишечных свищей под наркозом (Золетил+Ксилазин) крысам опытной группы (n=13) выполнялась срединная лапаротомия. В тощую кишку устанавливался зонд. Извлекалась слепая кишка. Выполняли кисетный шов на слепой кишке и дополнительно ее перевязывали лигатурой таким образом, что проходимость кишечника сохранялась. Затем слепая кишка перфорировалась двумя игольчатыми проколами диаметром 4 мм. Дополнительно была выполнена частичная резекция сальников. Лапаротомная рана послойно ушивалась. Животные выводились из эксперимента передозировкой наркотика через 6 ч (n=8) и 24 ч (n=5) после операции. Дополнительно была сформирована контрольная группа (интактные животные, n=7). Кровь для исследований забирали из каудальной вены для дальнейшего анализа. Биохимический анализ сыворотки крови выполняли на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 (“Beckman Coulter”, США) с реагентами фирмы-производителя. В качестве маркеров развития органной дисфункции в сыворотке крови оценивался уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ),

Таблица. Биохимические маркеры органной дисфункции при экспериментальном моделировании внутренних кишечных свищей

Table. Biochemical markers of organ dysfunction in experimental modeling of internal intestinal fistulas

Показатель	Интактная группа, n=7	Опытная группа через 6 ч, n=8	Опытная группа через 24 ч, n=5
АЛТ, МЕ/л	41,1 (37,6; 42,8)	96,4* (82,5; 113,6)	127,8* (96,4; 159,1)
АСТ, МЕ/л	101,3 (87,2; 120,1)	303,5* (275,9; 400,1)	696,4* (654,3; 969,1)
ЩФ, МЕ/л	83,9 (78,2; 116,5)	92,7 (71,1; 115,4)	187,7* (130,6; 299,8)
Общий белок, г/л	65,2 (63,9; 68,5)	57,3* (56,5; 60,4)	52,5* (51,6; 58,6)
Альбумин, г/л	29,1 (28,8; 30,3)	26,1* (25,6; 27,3)	25,8* (24,3; 27,0)
Мочевина, ммоль/л	5,3 (4,1; 5,7)	15,9* (15,3; 16,5)	24,5* (22,1; 27,1)
Креатинин, мкмоль/л	45,9 (44,7; 51,7)	80,8* (72,4; 85,3)	120,3* (86,0; 125,9)

Примечание: * — отличия опытных групп от интактной группы статистически значимы ($p < 0,05$; непараметрический критерий Манна — Уитни).

Note: * — differences between the experimental groups and intact group are statistically significant ($p < 0.05$; non-parametric Mann–Whitney test).

аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, альбумина, мочевины, креатинина. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Для сравнения двух независимых групп применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице представлены маркеры развития органной дисфункции через 6 и 24 ч после моделирования внутренних кишечных свищей.

Через 6 ч после моделирования внутренних кишечных свищей в опытной группе уровень АЛТ и АСТ значительно повышался, в 2,3 и 3 раза соответственно, относительно интактных животных. При этом уровень ЩФ не изменялся. Уровень белка статистически значимо снижался на 12% и сопровождался снижением фракции альбумина на 10%. Показатели мочевины и креатинина резко возрастали, в 3 и 1,8 раза

соответственно. Такие изменения свидетельствовали о развитии синдрома цитолиза и повреждении печени, а также нарушении функций почек.

Через 24 ч после моделирования внутренних кишечных свищей биохимические маркеры органной дисфункции показывали более выраженные нарушения. Так, в опытной группе по сравнению с интактными животными выявлено значительное повышение уровня АЛТ в 3,1 и 6,9 раза, а также увеличение ЩФ в 2,2 раза. Уровни белка и альбумина снижались на 19,5 и 11,3% соответственно. Показатели мочевины и креатинина резко возрастали, в 4,6 и 2,6 раза соответственно. Такие изменения свидетельствовали о присоединении синдрома холестаза к усиливающейся мультиорганной дисфункции.

В нашем эксперименте было показано, что у животных уже через 6 ч развивается и к 24 ч значительно прогрессирует полиорганная недостаточность, что отражает динамика общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ и ЩФ. Таким образом, динамика изменения активности ферментов и метаболитов по ходу течения

заболевания позволяет рассматривать их в качестве маркеров, пригодных как для оценки эффективности лечения кишечных свищей, так и для оценки тяжести основного заболевания.

Выводы

1. Через 6 ч после экспериментального моделирования внутренних кишечных сви-

щей наблюдаются выраженные признаки полиорганной недостаточности, которые значительно прогрессируют к 24 ч.

2. Биохимические маркеры органной дисфункции позволяют в ранние сроки после моделирования внутренних кишечных свищей выявить нарушение белково-синтетической функции печени, развитие синдрома цитолиза и холестаза, нарушение функции почек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дементьева И.И., Кукаева Е.В. Современные лабораторные биомаркеры диагностики дисфункций органов-мишеней при синдроме полиорганной недостаточности. *Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория»*. 2019;1(4):37–42. [Dement'eva I.I., Kukaeva E.V. Sovremennye laboratornye biomarkery diagnostiki disfunkcij organov-mishenej pri syndrome poliorgannoj nedostatochnosti [Modern laboratory biomarkers for diagnostics of target organ dysfunctions in multiple organ failure syndrome]. *Medicinskij alfavit. Seriya "Sovremennaya laboratoriya"* [Medical alphabet. Series "Modern laboratory"]. 2019;1(4):37–42. (In Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-37-42.
2. Липатов В.А., Гаврилюк В.П., Северинов Д.А., Падалькина О.В. Моделирование перфораций в экспериментальной абдоминальной хирургии: обзор методик и наш опыт. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;226(6):139–144. [Lipatov V.A., Gavriluk V.P., Severinov D.A., Padalkina O.V. Modelirovanie perforacij v eksperimental'noj abdominal'noj hirurgii: obzor metodik i nash opyt [Modeling of perforations in experimental abdominal surgery: a review of methods and our experience]. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2024;226(6):139–144. (In Russian)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-139-144.
3. Черкасова М.Н. К проблеме экспериментального моделирования сепсиса. *Успехи современной биологии*. 2021;141(4):368–381. [Cherkasova M.N. K probleme eksperimental'nogo modelirovaniya sepsisa [On the problem of experimental modeling of sepsis]. *Uspekhi sovremennoj biologii* [Advances in modern biology]. 2021;141(4):368–381. (In Russian)]. DOI: 10.31857/S0042132421030054.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тропская Наталья Сергеевна*, д.б.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Клычникова Елена Валерьевна, к.м.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: klychnikovaev@mail.ru

Кислякова Екатерина Александровна, к.б.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: kisliakovakatia@mail.ru

Nataliya S. Tropkaya*, Dr. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department; Moscow Aviation Institute (National Research University);
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Elena V. Klychnikova, Cand. Sci. (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: klychnikovaev@mail.ru

Ekaterina A. Kislykova, Cand. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: kisliakovakatia@mail.ru

Вилкова Ирина Геннадьевна, ГБУЗ г. Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: vilkovairena@yandex.ru

Irina G. Vilkova, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: vilkovairena@yandex.ru

Кислицына Оксана Сергеевна, ГБУЗ г. Мос-
квы «Научно-исследовательский институт ско-
рой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: calesco@mail.ru

Oksana S. Kislitsyna, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: calesco@mail.ru

Гурман Юлия Валерьевна, ГБУЗ г. Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: julka_gurman95@mail.ru

Yulia V. Gurman, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: julka_gurman95@mail.ru

Разбицкая Ольга Вячеславовна, ГБУЗ г. Мос-
квы «Научно-исследовательский институт ско-
рой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: ovr1131@mail.ru

Olga V. Razbitskaya, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: ovr1131@mail.ru

Ануров Артем Юрьевич, ГБУЗ г. Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: AnurovAY@sklif.mos.ru

Artem Yu. Anurov, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: AnurovAY@sklif.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ВО ВРЕМЯ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ НА ЛОКОМОТОРНУЮ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЖИВОТНЫХ В ПОСТГЕМОМРАГИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Н.С. Тропская^{1,2,*}, Р.А. Черпаков^{1,3}, Ю.В. Гурман¹, Е.А. Кислякова¹,
О.С. Кислицына¹, А.К. Шабанов^{1,3}, С.С. Петриков¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
129090, Российская Федерация, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

² ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт
(национальный исследовательский университет)»
125993, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 4

³ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»
107031, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, 25/2

В экспериментах на 54 крысах оценено влияние температуры тела во время острой кровопотери на локомоторную и исследовательскую активность животных на 3 и 7 сут постгеморрагического периода. Установлено снижение исследовательской и локомоторной активности у животных, перенесших острую кровопотерю в условиях нормотермии. Острая массивная кровопотеря, выполненная в условиях гипотермии, не оказывает влияния на исследовательскую и локомоторную активность, что может свидетельствовать о нейропротективных механизмах естественного охлаждения.

Ключевые слова: острая кровопотеря, температура тела, локомоторная активность, исследовательская активность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тропская Н.С., Черпаков Р.А., Гурман Ю.В., Кислякова Е.А., Кислицына О.С., Шабанов А.К., Петриков С.С. Влияние температуры тела во время острой кровопотери на локомоторную и исследовательскую активность животных в постгеморрагическом периоде. *Биомедицина*. 2025;21(3):73–77. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-73-77>

Поступила 14.04.2025

Принята после доработки 06.06.2025

Опубликована 10.09.2025

INFLUENCE OF BODY TEMPERATURE DURING ACUTE BLOOD LOSS ON THE LOCOMOTOR AND EXPLORATORY ACTIVITY OF ANIMALS IN THE POSTHEMORRHAGIC PERIOD

Nataliya S. Tropetskaya^{1,2,*}, Rostislav A. Cherpakov^{1,3}, Yulia V. Gurman¹,
Ekaterina A. Kislykova¹, Oksana S. Kislytsyna¹, Aslan K. Shabanov^{1,3},
Sergey S. Petrikov¹

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department
129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Sq., 3

² Moscow Aviation Institute (National Research University)
125993, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe Highway, 4

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology
107031, Russian Federation, Moscow, Petrovka Str., 25/2

In experiments on 55 rats, the effect of body temperature during acute blood loss on the locomotor and exploratory activity of animals on days 3 and 7 of the posthemorrhagic period was assessed. A decrease in exploratory and locomotor activity in animals that had undergone acute blood loss under normothermia was detected. Acute massive blood loss performed under hypothermia does not affect exploratory and locomotor activity, which may indicate neuroprotective mechanisms of natural cooling.

Keywords: acute blood loss, body temperature, locomotor activity, exploratory activity

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

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

For citation: Tropkaya N.S., Cherpakov R.A., Gurman Yu.V., Kislykova E.A., Kislitsyna O.S., Shabanov A.K., Petrikov S.S. Influence of Body Temperature during Acute Blood Loss on the Locomotor and Exploratory Activity of Animals in the Posthemorrhagic Period. *Journal Biomed.* 2025;21(3):73–77. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-73-77>

Submitted 17.04.2025

Revised 18.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Острая массивная кровопотеря, даже при своевременной коррекции, способна привести к развитию стойких когнитивных и неврологических нарушений [2]. На сегодняшний день гипотермия в комплексе мероприятий, направленных на церебропротекцию, позиционируется если не как обязательный, то однозначно как предпочтительный компонент [1]. Однако в условиях системной гипоперфузии и гипоксии системное охлаждение может оказывать разнонаправленный эффект [3].

Целью работы явилось изучение влияния температуры тела во время острой кровопотери на локомоторную и исследовательскую активность животных в постгеморрагическом периоде.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 54 крысах-самцах популяции линий Wistar массой тела 350–400 г в возрасте 12 мес. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ

СП им. Н.В. Склифосовского. Крысы адаптировались в течение 1 мес. в виварии. Все животные содержались в лаборатории в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 20–24°C и влажности 45–65%, с режимом освещенности с 8.00 до 20.00 — свет, с 20.00 до 8.00 — сумеречное освещение.

Животные были разделены на четыре группы: группа ложного оперативного вмешательства в условиях нормотермии (n=15), группа ложного оперативного вмешательства в условиях гипотермии (n=12), группа с моделированием острой кровопотери по методу C.J. Wiggers в условиях нормотермии (n=15) и группа с моделированием острой кровопотери по методу C.J. Wiggers в условиях гипотермии (n=12).

В группах с моделированием острой кровопотери животным после анестезии (Золетил+Ксилазин) была выполнена катетеризация сонной артерии с проведением непрерывного мониторинга инвазивного артериального давления (АД). После получения устойчивой пульсовой волны выполнялось введение 100 Ед гепарина

с постепенной эксфузией крови на протяжении 15 мин, до достижения среднего АД 50 мм рт. ст. Гипотензия сохранялась на заданном уровне 60 мин, после чего проводилось восполнение изъятого объема растворами кристаллоидов и коллоидов в соотношении 2:1 на протяжении 15 мин. Далее катетер извлекался, артерия перевязывалась, а рана послойно ушивалась.

В группах ложного вмешательства животным после анестезии (Золетил+Ксилазин) выполнялся паратрахеальный разрез с выделением сонной артерии, который также ушивался спустя 90 мин. На протяжении всего оперативного вмешательства осуществлялась непрерывная ректальная термометрия. Эксперименты осуществлялись для разных групп в двух температурных режимах: с поддержанием температуры 36–38°C при использовании лабораторного столика с обогревом (нормотермия) и с естественным охлаждением на деревянном столике (до 30°C).

Оценка локомоторной и исследовательской активности проводилась в тесте «Открытое поле» в каждой группе животных в 0-й день (до вмешательства), через 3 и 7 сут после острой массивной кровопотери, выполненной в условиях нормо- и гипотермии, а также у животных после ложного оперативного вмешательства, выполненного в условиях нормо- и гипотермии.

В тесте оценивались следующие параметры: дистанция (см) — общее пройденное расстояние на протяжении всего опыта; время покоя (сек) — время, при котором животное не совершает перемещений по арене, «время бездействия»; время в центральной зоне (сек) — суммарное время, проведенное животным в центральной зоне (параметр отражает исследовательскую активность животных); максимальная скорость (см/сек) — скорость, которую развивает животное при первом покидании центральной зоны.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

Для сравнения зависимых групп применяли непараметрические критерии Friedman's ANOVA и Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований

В группе ложнооперированных животных в условиях нормотермии время, которое животные находились в состоянии покоя, увеличилось на 34% ($p < 0,05$) через 3 сут после вмешательства, а к 7-м сут этот показатель статистически значимо не отличался от фоновых значений. Эти данные согласуются с уменьшением расстояния, пройденного животным во время пребывания на арене «открытого поля», на 62% ($p < 0,05$) через 3 сут после вмешательства, и к 7-м сут восстановления этого показателя до фоновых значений. При этом максимальная скорость движения не изменялась в ходе эксперимента. Время, проведенное в центральной зоне, было снижено на протяжении всего эксперимента и на 7-е сут было на 54% ниже фоновых значений ($p < 0,05$).

В группе животных, перенесших острую массивную кровопотерю в условиях нормотермии, время, которое животное находилось в состоянии покоя, увеличилось на 31% ($p < 0,05$) через 3 сут после кровопотери, а через 7 сут — оставалось выше фоновых значений на 41% ($p < 0,05$). Расстояние, пройденное животным во время пребывания на арене «открытого поля», сократилось на 57% ($p < 0,05$) через 3 сут после кровопотери, а к 7-м сут — оставалось ниже фоновых значений на 56% ($p < 0,05$). При этом максимальная скорость движения не изменялась в ходе эксперимента. Время, проведенное в центральной зоне, на 3 сут после кровопотери имело тенденцию к уменьшению, а к 7-м сут этот показатель был ниже фоновых значений в 4,9 раза ($p < 0,05$).

В группе ложнооперированных животных в условиях гипотермии время, которое

животные находились в состоянии покоя, увеличилось на 73% ($p > 0,05$) через 3 сут после вмешательства, а к 7-м суткам этот показатель статистически значимо увеличился более чем в два раза от исходного значения. Расстояние, пройденное животным во время пребывания на арене «открытого поля», сократилось на 55% ($p < 0,05$) через 3 сут после кровопотери, и к 7-м сут оставалось ниже фоновых значений на 53% ($p < 0,05$). При этом максимальная скорость движения и время, проведенное в центральной зоне, не изменялись в ходе эксперимента.

В группе животных, перенесших острую массивную кровопотерю в условиях гипотермии, основные параметры, такие как время покоя, расстояние, пройденное животным во время пребывания на арене

«открытого поля», максимальная скорость движения и время, проведенное в центральной зоне, статистически значимо не изменялись в ходе эксперимента.

Выводы

1. В раннем постгеморрагическом периоде у животных, перенесших острую кровопотерю в условиях нормотермии, наблюдается снижение исследовательской и локомоторной активности.

2. Острая массивная кровопотеря в условиях гипотермии не оказывает влияния на исследовательскую и локомоторную активность в раннем постгеморрагическом периоде, что может свидетельствовать о нейропротективных механизмах естественного охлаждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Andresen M., Gazmuri J.T., Marin A., Regueira T., Rovegno M. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2015;23:42. DOI: 10.1186/s13049-015-0121-3.
2. Siegel J.H. The effect of associated injuries, blood loss, and oxygen debt on death and disability in blunt traumatic brain injury: the need for early physiologic predictors of severity. *J. Neurotrauma.* 1995;12(4):579–590. DOI: 10.1089/neu.1995.12.579.
3. van Veelen M.J., Brodmann Maeder M. Hypothermia in Trauma. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(16):8719. DOI: 10.3390/ijerph18168719.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Наталия Сергеевна*, д.б.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;

e-mail: ntropskaya@mail.ru

Nataliya S. Trotskaya*, Dr. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department; Moscow Aviation Institute (National Research University);

e-mail: ntropskaya@mail.ru

Черпаков Ростислав Александрович, к.м.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; e-mail: zealot333@mail.ru

Rostislav A. Cherpakov, Cand. Sci. (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department; Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; e-mail: zealot333@mail.ru

Гурман Юлия Валерьевна, ГБУЗ г. Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: julka_gurman95@mail.ru

Yulia V. Gurman, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: julka_gurman95@mail.ru

Кислякова Екатерина Александровна, к.б.н.,
ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский ин-
ститут скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
ДЗМ»;
e-mail: kisliakovakatia@mail.ru

Ekaterina A. Kislykova, Cand. Sci. (Biol.),
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency
Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: kisliakovakatia@mail.ru

Кислицына Оксана Сергеевна, ГБУЗ г. Моск-
вы «Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: calesco@mail.ru

Oksana S. Kislitsyna, N.V. Sklifosovsky Research
Institute for Emergency Medicine of the Moscow
Health Care Department;
e-mail: calesco@mail.ru

Шабанов Аслан Курбанович, д.м.н., ГБУЗ
г. Москвы «Научно-исследовательский институт
скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
ФГБНУ «Федеральный научно-клинический
центр реаниматологии и реабилитологии»;
e-mail: ShabanovAK@sklif.mos.ru

Aslan K. Shabanov, Dr. Sci. (Med.), N.V. Skli-
fosovsky Research Institute for Emergency
Medicine of the Moscow Health Care Department;
Federal Research and Clinical Center of Intensive
Care Medicine and Rehabilitation;
e-mail: ShabanovAK@sklif.mos.ru

Петриков Сергей Сергеевич, акад. РАН, ГБУЗ
г. Москвы «Научно-исследовательский институт
скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru

Sergey S. Petrikov, Acad. of the Russian Academy
of Sciences, N.V. Sklifosovsky Research Institute
for Emergency Medicine of the Moscow Health
Care Department;
e-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ДЕКРЕМЕНТ-ТЕСТ КАК МЕТОД ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

М.А. Тюнин¹, В.А. Мацейчик², Н.С. Ильинский^{1,*},
И.В. Старшова¹, Е.Ю. Ижорская¹

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Минобороны России
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

² Департамент науки и инновационного развития Минздрава России
127994, Российская Федерация, Москва, Рахмановский пер., 3

Представлено сравнительное описание типичных электромиографических паттернов нарушений нервно-мышечной передачи на фоне введения различных холинэргических средств. Результаты исследования пригодны для моделирования патологии периферической нервной системы и проведения доклинических исследований в области нейрофармакологии и нейротоксикологии.

Ключевые слова: ритмическая стимуляция, нервно-мышечная передача, нейротоксичность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тюнин М.А., Мацейчик В.А., Ильинский Н.С., Старшова И.В., Ижорская Е.Ю. Декремент-тест как метод функциональной оценки нервно-мышечной передачи при экспериментальных исследованиях. *Биомедицина*. 2025;21(3):78–81. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-78-81>

Поступила 14.04.2025

Принята после доработки 11.08.2025

Опубликована 10.09.2025

REPETITIVE NERVE STIMULATION FOR FUNCTIONAL ASSESSMENT OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION IN EXPERIMENTAL STUDIES

Mikhail A. Tyunin¹, Vladimir A. Macejchik², Nikita S. Ilinskiy^{1,*},
Irina V. Starshova¹, Elizaveta Yu. Izhorskaya¹

¹ State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya Str., 4

² Department of Science and Innovative Development of the Ministry of Health Care of Russia
127994, Russian Federation, Moscow, Rakhmanovskiy Lane, 3

This article presents a comparative description of typical electromyographic patterns of neuromuscular transmission disturbances due to effects of various cholinergic agents. The results obtained can be used when modeling pathologies of the peripheral nervous system and conducting preclinical studies in the field of neuropharmacology and neurotoxicology.

Keywords: repetitive nerve stimulation, neuromuscular transmission, neurotoxicity

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

For citation: Tyunin M.A., Macejchik V.A., Ilinskiy N.S., Starshova I.V., Izhorskaya E.Yu. Repetitive Nerve Stimulation for Functional Assessment of Neuromuscular Transmission in Experimental Studies. *Journal Biomed.* 2025;21(3):78–81. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-78-81>

Submitted 14.04.2025

Revised 11.08.2025

Published 10.09.2025

Введение

Нервно-мышечный синапс представляет собой легкоуязвимую мишень для множества ксенобиотиков (лекарственных средств, промышленных и биотоксикантов), способных ингибировать активность синаптической ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и нарушать функции многочисленных рецепторов [2]. В этих случаях говорят о миастеническом синдроме, ведущим признаком которого, как и при параличах, является снижение мышечной силы и/или патологическая мышечная утомляемость [3]. В связи с известными методическими трудностями исследования мышечной силы у различных видов экспериментальных животных в качестве информативного и клинически релевантного метода объективизации состояния нервно-мышечной передачи (НМП) в рамках доклинических исследований следует рассматривать ритмическую стимуляционную электромиографию (ЭМГ), также известную как декремент-тест.

Цель работы — описать основные ЭМГ-паттерны расстройств НМП при воздействии различных холинергических веществ в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы

Исследования по моделированию нарушений НМП выполняли на беспородных крысах-самцах массой тела 250–280 г в возрасте 3 мес., полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в условиях вивария с соблюдением основных зоогигиенических требований. Нарушения НМП различной степени выра-

женности вызывали путём подкожного введения следующих лекарственных средств: блокатор никотинчувствительных ацетилхолиновых рецепторов (НАХР) панкурония бромид (“Organon Ltd.”, Индия) в дозах 0,28 и 0,4 мг/кг, активатор НАХР суксаметония йодид (АО «Новосибхимфарм», Россия) в дозах 1,2 и 2,0 мг/кг, ингибитор АХЭ неостигмина метилсульфат (Прозерин, АО «Новосибхимфарм», Россия) в дозах 0,11 и 0,42 мг/кг. Для каждого из модельных веществ меньшая доза была определена как средняя эффективная ($ЭД_{50}$) по признаку неспособности выполнения теста подтягивания на перекладине [1], большая доза — как средняя смертельная ($ЛД_{50}$).

Сразу после выявления признаков мышечной слабости выполняли ЭМГ по методике, описанной ранее [1]. По результатам ЭМГ оценивали наличие, характер и степень выраженности феноменов (инкремент, декремент, их сочетания), выявляемых при ритмической стимуляции.

Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики в программе Statistica 10.0. Результаты исследования представляли в виде медианы и межквартильного интервала — Me [Q1; Q3]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Для АХЭС-индуцированных расстройств НМП была прослежена закономерная дозозависимая динамика ЭМГ-паттернов. Спустя 15 мин после воздействия неостигмина в дозе $ЭД_{50}$ регистрировали повышение амплитуды первого М-ответа в серии на 20,4 [15,4; 24,5]% относительно

фоновых значений. К типичным ЭМГ-феноменам при расстройствах НМП, вызванных снижением активности АХЭ, следует относить при лёгких формах инкремент, а при тяжёлых — декремент-инкремент и/или декремент. Во всех случаях регистрировали угасание (“fading”) повторных М-ответов.

После введения панкурония в дозе ЭД₅₀ было установлено, что уже через 5 мин амплитуда первого М-ответа в серии была увеличена на 8,9 [5,4; 10,5]%, а после введения вещества в дозе ЛД₅₀ выявляли выраженное снижение этого параметра. Максимальные значения декремента были зарегистрированы у всех крыс в период 10–30 мин после введения панкурония в обеих дозах. Примечательной особенностью действия панкурония в обеих дозах было сохранение (или некоторое увеличение) амплитуды второго М-ответа в серии, что отличало его от других веществ.

На фоне введения суксаметония в обеих дозах регистрировали более выраженное снижение амплитуды первого М-ответа в серии (на 40,3 [34,6; 42,1]% от фоновых значений) через 5–30 мин после введения. При стимуляции с частотой 3 Гц декремент выраженностью 18,5 [14,8; 24,8]% регистрировали у 70% крыс, а при частоте

30 Гц — выраженностью 43,6 [25,5; 51,3]% у 100% животных.

Для постсинаптических нарушений НМП, обусловленных недеполяризационной и деполяризационной блокадой НАХР, характерно появление инкремент-декремента и декремента соответственно. Сводные данные о выявленных у крыс ЭМГ-феноменах после введения модельных веществ представлены в таблице.

Выводы

Выявленные в результате исследования закономерности позволяют рассматривать стимуляционную ритмическую электромиографию в качестве дифференциального метода, позволяющего определить как механизм, так и степень выраженности нарушений НМП. В перспективе совершенствование методического аппарата ЭМГ-обследования и накопление знаний об электрофизиологических признаках различных по механизму и степени тяжести нарушений НМП позволит разработать специальные алгоритмы обследования, позволяющие комплексно оценивать функциональное состояние НМП при моделировании патологии периферической нервной системы и проведении доклинических исследований в области нейрофармакологии и нейротоксикологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ильинский Н.С., Тюнин М.А., Матросова М.О. Методические подходы к оценке паралитического синдрома токсического генеза в экспериментах на грызунах. *Лаб. жив. для научн. исслед.* 2021;(3):70–74. [Ilinskiy N.S., Tyunin M.A., Matrosova M.O. Metodicheskie podhody k ocenke paraliticheskogo sindroma toksicheskogo genesa v eksperimentah na gryzunah [Methodological approaches to the assessment of paralytic syndrome of toxic genesis in experiments of rodents]. *Lab. jyv. dlya nauchn. issled.* [Lab. anim. for sci.]. 2021;(3):70–74. (In Russian)].
2. *Fundamentals of Toxicology. Essential Concepts and Applications.* Ed. By P.K. Gupta. London: Academic Press, 2016:221–244.
3. Harris J.B., Blain P.G. Neurotoxicology: what the neurologist needs to know. *J. of Neurol., Neurosurg. & Psych.* 2004;75:iii29–iii34. DOI: 10/1136/jnnp.2004.046318.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тюнин Михаил Александрович, к.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Mikhail A. Tyunin, Cand. Sci. (Med.), State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Мацейчик Владимир Анатольевич, Департамент науки и инновационного развития Минздрава России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Vladimir A. Macejchik, Department of Science and Innovative Development of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Ильинский Никита Сергеевич*, к.м.н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Nikita S. Ilinskiy*, Cand. Sci. (Med.), State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Старшова Ирина Владимировна, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Irina V. Starshova, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Ижорская Елизавета Юрьевна, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Elizaveta Yu. Izhorskaya, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ УРИДИНА НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В ЛИМФОЦИТАХ КРЫС В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛАКТАЦИСТИНОМ

Н.В. Хундерякова^{1,*}, В.П. Медведева^{1,2}, И.В. Булгин^{1,2}, В.В. Миронов^{1,2},
А.Е. Мальков¹, Т.В. Полякова^{1,2}

¹ ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, ул. Институтская, 3

² Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, пр-т Науки, 3

Исследовалось влияние уридина, предшественника метаболического активатора митохондриально-го калиевого канала, приводящего к защите тканей от гипоксического повреждения при окислитель-ном стрессе у крыс в модели болезни Паркинсона (БП), индуцируемой лактацистином (ЛЦ). Био-логический эффект регистрировали цитобиохимическим методом по выявлению физиологической регуляции активности ферментов в лимфоцитах на мазке крови. Измеряли активность сукцинат-дегидрогеназы (СДГ), фермента энергообеспечения митохондрий, и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гликолитического фермента. Показано, что уридин в дозе 30 мг/кг в течение 28 дней в модели до-клинической стадии (МДС) БП вызывает снижение гиперактивной СДГ до уровня контроля, од-нако в модели клинической стадии (МКС) уридин не оказывает подобного действия. Что касается фермента гликолиза ЛДГ, то создание доклинической стадии БП характеризуется двукратным уве-личением активности этого фермента, а уридин лишь незначительно ее восстанавливает. В модели клинической стадии БП лактоцистин также увеличивает активность СДГ, практически не влияя на активность ЛДГ, в то время как уридин увеличивает активность обоих ферментов.

Выявленное защитное действие уридина в МДС у крыс объясняется восстановлением функцио-нальной активности митохондрий в лимфоцитах при усилении процессов преобладания гликолиза над дыханием и не выявляется в МКС, где, по-видимому, развивается необратимая митохондриаль-ная патология.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, уридин, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: при поддержке гранта РНФ № 252500282.

Для цитирования: Хундерякова Н.В., Медведева В.П., Булгин И.В., Миронов В.В., Мальков А.Е., Полякова Т.В. Влияние уридина на энергетическую активность в лимфоцитах крыс в модели бо-лезни Паркинсона, индуцированной лактацистином. *Биомедицина*. 2025;21(3):82–86. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-82-86>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 02.07.2025

Опубликована 10.09.2025

URIDINE EFFECTS ON LYMPHOCYTE ENERGY ACTIVITY IN RATS WITH LACTACYSTIN-INDUCED PARKINSON'S DISEASE

Natalia V. Khunderyakova^{1,*}, Vasilisa P. Medvedeva^{1,2}, Igor V. Bulgin^{1,2},
Vasilii V. Mironov^{1,2}, Anton E. Malkov¹, Tatyana V. Polyakova^{1,2}

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Institutskaja Str., 3

² Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

Uridine is a precursor of the metabolic activator of the mitochondrial potassium channel leading to tissue protection from hypoxic damage under oxidative stress. In this research, we studied its effects in rats with lactacystin (LC)-induced Parkinson's disease (PD). The biological effect was recorded by the cytochemical method for detecting the physiological regulation of enzyme activity in lymphocytes on a blood smear. The activity of succinate dehydrogenase (SDH), an enzyme of mitochondrial energy supply, and lactate dehydrogenase (LDH), a glycolytic enzyme, was measured. Uridine at a dose of 30 mg/kg for 28 days in the modelled preclinical stage (MPS) of PD causes a decrease in hyperactive SDH to the control level. At the same time, in the modelled clinical stage (MCS), uridine exhibited no such effects. Regarding the LDH glycolysis enzyme, the modelled preclinical stage of PD was characterized by a twofold increase in the activity of this enzyme, with uridine having only a slight effect. In the clinical stage of PD, lactocystin also increased the activity of SDH, with virtually no effect on the activity of LDH, while uridine increased the activity of both enzymes. The revealed protective effect of uridine in MPS in rats is explained by the restoration of early pathological disorders of mitochondria in lymphocytes, with an increase in glycolysis over respiration. This effect is not detected in the MCS, where, apparently, irreversible mitochondrial pathology develops.

Keywords: Parkinson's disease, Uridine, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase

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

Funding: with financial support from the Russian Science Foundation grant No. 252500282.

For citation: Khunderyakova N.V., Medvedeva V.P., Bulgin I.V., Mironov V.V., Malkov A.E., Polyakova T.V. Uridine Effects on Lymphocyte Energy Activity in Rats with Lactacystin-Induced Parkinson's Disease. *Journal Biomed.* 2025;21(3):82–86. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-82-86>

Submitted 01.04.2025

Revised 02.07.2025

Published 10.09.2025

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, уступающее по частоте встречаемости лишь болезни Альцгеймера. Особенностью БП является длительная (20–30 лет) доклиническая стадия — бессимптомный промежуток от начала развития нейродегенеративного процесса до появления моторных дисфункций. Основной комплекс терапевтических подходов, применяемых в современной медицине, направлен на устранение или ослабление двигательных симптомов, а не замедление процесса нейродегенерации. Ранее нами было показано [2, 3] нейропротекторное действие и снижение окислитель-

ного стресса от лечения уридином в моделях БП, индуцированных нейротоксинами Ротеноном и 6-ОНДА.

Цель работы — исследовать влияние уридина на активность сукцинат- и лактатдегидрогеназы в лимфоцитах крови на мажке и двигательную активность животных в модели доклинической стадии (МДС) и модели клинической стадии (МКС) БП, индуцированной лактацистином (ЛЦ).

Материалы и методы

В ходе исследования использовались половозрелые самцы Wistar массой 240–300 г в возрасте 5 мес. Животных содержали в стандартных условиях вивария

($t=23-25^{\circ}\text{C}$, световой режим 12:12 ч), вода и корм давались без ограничения. Все эксперименты выполнены с учетом рекомендаций Европейской конвенции о гуманном обращении с животными в соответствии с Европейскими правилами по использованию лабораторных животных (Директива 2010/63/EU Совета Европы), этическими стандартами и протоколами, одобренными Комиссией по биобезопасности и биоэтике ИТЕБ РАН.

Для воспроизведения моделей доклинической (МДС) и клинической МКС) стадий БП у крыс использовался специфический ингибитор ферментативной активности протеасом — лактацистин. Моделирование МДС производилось однократным латеральным введением в правое полушарие ЛЦ в дозе 4 мкг/мкл в компактную часть черной субстанции и МКС — двукратным билатеральным введением ЛЦ с интервалом в 7 дней. Уридин вводили животным внутривенно в дозе 30 мг/кг в течение 28 дней. Исследовалось 3 группы: контроль (МДС, $n=7$; МКС, $n=5$); ЛЦ ($n=14$; $n=6$ соответственно); ЛЦ + Уридин ($n=8$; $n=5$ соответственно).

Определение активности СДГ и ЛДГ производилось с использованием цитохимического метода в иммобилизованных на стекле лимфоцитах крови [1]. Измеряли двигательную активность передних конечностей и жевательных мышц в тесте «Семена подсолнечника» и координацию движений в тесте «Ротарод».

Результаты и их обсуждение

В результате определения активности митохондриальной СДГ и цитозольной ЛДГ, представленных в таблице, было замечено схожее достоверное увеличение активности СДГ в группах ЛЦ (в МДС — на 57,4%; МКС — 60%) относительно контроля ($p \leq 0,05$). Лечение уридином привело к достоверному снижению активности СДГ до уровня контроля на ранней стадии БП, однако не оказывало влияния на поздней стадии. Это доказывает, что уридин способен *in vivo* проникать в клетку и активировать митоК-АТФ канала за счет циклизации калия, тем самым снижать в них скорость образования пероксида водорода, концентрацию АФК и регулировать активность ключевого фермента дыхания митохондрий СДГ. Гиперактивация митохондриальной активности в лимфоцитах была ранее показана при увеличении перекисного окисления липидов в сыворотке крови и при повышении содержания перекиси водорода на выделенных митохондриях мозга в модели 6-ОНДА [3]. Выявлено достоверное повышение активности ЛДГ в группе ЛЦ в лимфоцитах в два раза на ранней стадии и три раза на поздней. Введение уридина не оказывало влияния на уровень активности ЛДГ в лимфоцитах, однако поддерживало повышенный уровень гликолиза. Такое преобладание гликолиза над дыханием в аэробных клетках может являться необходимым свойством клетки, обеспечивающим ее интенсивный рост, процессы

Таблица. Влияние уридина на активность СДГ и ЛДГ в лимфоцитах крови в МДС и МКС
Table. Influence of uridine on the activity of SDG and LDG in blood lymphocytes in MPS and MCS

Группы животных	Модель доклинической стадии		Модель клинической стадии	
	Активность СДГ, у.е.	Активность ЛДГ, у.е.	Активность СДГ, у.е.	Активность ЛДГ, у.е.
Контроль	0,61±0,15	1,00±0,94	0,78±0,20	1,50±0,43
ЛЦ	1,06±0,56*	2,17±1,10*	1,32±0,64*	1,40±0,60
ЛЦ + Уридин	0,66±0,14#	2,05±1,09#	2,10±0,62*	2,80±0,70#

Примечание: ЛЦ — лактацистин; у.е. — условные единицы; СДГ — сукцинатдегидрогеназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; # — $p \leq 0,05$ по отношению к опыту.

Note: ЛЦ — lactacystin; у.е. — relative units; СДГ — succinate dehydrogenase; ЛДГ — lactate dehydrogenase; * — $p \leq 0,05$ in relation to the control; # — $p \leq 0,05$ in relation to the experiment.

биосинтеза и восстановления, которые происходят именно при снижении активности СДГ. Выявленное повышение активности ЛДГ в лимфоцитах у крыс с БП согласуется с данными о том, что нейродегенеративная патология БП приводит к усилению гликолиза и накоплению лактата в крови.

В ходе следующего этапа работы необходимо было выяснить, какое влияние оказывает уридин на показатели моторного поведения у крыс. Для этого были выполнен тест «Семена подсолнечника», позволяющий оценить тонкую моторику передних конечностей, мышц рта и языка, и тест «Ротарод» для оценки постуральной устойчивости и координации движений. Было выявлено достоверное снижение количества съеденных семян подсолнечника у крыс с ЛЦ ($16,80 \pm 6,23^* \text{ шт.}$) в МДС относительно контроля, а в МКС 30% крыс не справились с тестом ($8,00 \pm 6,23^* \text{ шт.}$), что связано с наличием дисфагии. Введение уридина привело к достоверному увеличению числа съеденных семян ($24,00 \pm 2,23^* \text{ шт.}$) до уровня контроля в МДС и не повлияло в группе

МКС. В тесте «Ротарод» рассматривалась двигательная активность животных в течение ограниченного времени на вращательном стержне. В группах с ЛЦ у животных наблюдалось достоверное снижение времени нахождения на вращающемся стержне. Введение животным уридина приводило к увеличению времени нахождения на вращающемся стержне на 39% относительно опытной группы, что доказывает положительный эффект действия уридина.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что уридин, проникая в клетки, включая лимфоциты, снижает наблюдаемую при БП митохондриальную дисфункцию в лимфоцитах. Выявленное защитное действие уридина в МДС у крыс объясняется восстановлением функциональной активности митохондрий в лимфоцитах при усилении процессов преобладания гликолиза над дыханием и не выявляется в МКС, где, по-видимому, развивается необратимая митохондриальная патология.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kondrashova M., Zakharchenko M., Khunderyakova N. Preservation of the *in vivo* state of mitochondrial network for ex vivo physiological study of mitochondria. *Int. J. of Biochemistry & Cell Biology*. 2009;41(10):2036–2050.
2. Mironova G.D., Mosentsov A.A., Mironov V.V., et al. The Protective Effect of Uridine in a Rotenone-Induced Model of Parkinson's Disease: The Role of the Mitochondrial ATP-Dependent Potassium Channel. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(13):7441. DOI: 10.3390/ijms25137441.
3. Uspalenko N.I., Mosentsov A.A., Khmil N.V., et al. Uridine as a Regulator of Functional and Ultrastructural Changes in the Brain of Rats in a Model of 6-OHDA-Induced Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(18):14304. DOI: 10.3390/ijms241814304.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хундерякова Наталья Васильевна*, к.б.н.,
ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН;
e-mail: nkhunderyakova@gmail.com

Natalia V. Khunderyakova*, Cand. Sci. (Biol.),
Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: nkhunderyakova@gmail.com

Медведева Василиса Павловна, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: vasilisa.medv@mail.ru

Vasilisa P. Medvedeva, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIO-TECH);

e-mail: vasilisa.medv@mail.ru

Булгин Игорь Вячеславович, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: 79611216533@yandex.ru

Igor V. Bulgin, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIO-TECH);

e-mail: 79611216533@yandex.ru

Миронов Василий Вячеславович, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: bceblac@mail.ru

Vasilii V. Mironov, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIO-TECH);

e-mail: bceblac@mail.ru

Мальков Антон Евгеньевич, к.б.н., ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН;

e-mail: malkovae@gmail.com

Anton E. Malkov, Cand. Sci. (Biol.), Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: malkovae@gmail.com

Полякова Татьяна Владимировна, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пушкинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: renithier996@gmail.com

Tatyana V. Polyakova, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIO-TECH);

e-mail: renithier996@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Е.Б. Шустов^{1*}, В.Л. Рейнюк¹, А.С. Мелехова¹, А.Е. Ким²

¹ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6ж

Цель работы — повышение качества биологического моделирования патологических состояний на лабораторных животных в интересах разработки новых лекарственных средств.

Рассмотрены методические особенности разработки, верификации и стандартизации новых биомоделей патологических состояний для релевантного и альтернативного биомоделирования, обеспечивающие их соответствие требованиям доказательной медицины. Оптимальность модели должна быть изучена при нескольких уровнях индуцирующего воздействия, а методики исследования — позволять количественно оценивать степень выраженности моделируемого патологического состояния. Верификация новых биологических моделей может быть реализована в процессе их фармакологической валидации с использованием как минимум двух лекарственных средств с известным механизмом действия, оказывающих как активирующее, так и подавляющее патогенетически обусловленное влияние на выраженность исследуемого патологического состояния. Критерием достаточной степени стандартизации модели могут быть высокие показатели внутрилабораторной и прецизионной сходимости результатов моделирования.

Ключевые слова: альтернативное биомоделирование, биомодель патологического состояния, валидация модели, верификация модели, животные-биомодели, индуцирующее воздействие, релевантное биомоделирование

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания для ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России».

Для цитирования: Шустов Е.Б., Рейнюк В.Л., Мелехова А.С., Ким А.Е. Методические особенности верификации биологических моделей патологических состояний. *Биомедицина*. 2025;21(3):87–91. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-87-91>

Поступила 17.04.2025

Принята после доработки 18.06.2025

Опубликована 10.09.2025

METHODOLOGICAL FEATURES OF VERIFICATION OF BIOLOGICAL MODELS OF PATHOLOGICAL CONDITIONS

Evgeny B. Shustov^{1,*}, Vladimir L. Reinyuk¹, Alexandra S. Melekhova¹, Aleksey E. Kim²

¹ Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Bekhtereva Str., 1

² S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akad. Lebedeva Str., 6Zh

This work is aimed at improving the quality of biological modeling of pathological conditions in laboratory animals used for the purposes of developing new medicines. The methodological features of the development, verification, and standardization of new biomodels of pathological conditions for relevant and alternative biomodeling, ensuring their compliance with the requirements of evidence-based medicine, are considered. The development of new models should be based on pathogenetically inducing pathological effects similar to human and animal biomodels. The optimality of the model should be studied at several levels of inducing effects, and the research methods should allow quantifying the severity of the modeled pathological condition. It is shown that the verification of new biological models can be implemented in the process of their pharmacological validation using at least two drugs with a known mechanism of action, exhibiting both activating and suppressing pathogenetically determined effects on the severity of the studied pathological condition. The criterion for a sufficient degree of standardization of the model can be high indicators of intra-laboratory and precision convergence of modeling results.

Keywords: alternative biomodeling, biomodel of a pathological condition, model validation, model verification, animal biomodels, inducing effect, relevant biomodeling

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

Funding: the work was carried out within the framework of the State Assignment for the Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

For citation: Shustov E.B., Reinyuk V.L., Melekhova A.S., Kim A.E. Methodological Features of Verification of Biological Models of Pathological Conditions. *Journal Biomed.* 2025;21(3):87–91. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-87-91>

Submitted 17.04.2025

Revised 18.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Реализация Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 18 февраля 2024 г. № 145, подразумевает активное развитие российской фармакологии, разработку новых лекарственных средств медицинского и ветеринарного применения, выявление новых биологически активных молекул природного и синтетического происхождения. В связи с этим особенно важную роль начинают играть методы скрининга фармакологической активности у новых биологически активных веществ, новые технологии изучения эффективности и безопасности разрабатываемых лекарственных средств.

Модель (фр. *Modèle* от лат. *modulus* — мера, аналог, образец) — система, исследование которой служит средством для получения информации о другой системе; представление некоторого иного процесса, устройства или концепции —

оригинала. Термином «моделирование» обозначают как построение (создание) моделей, так и их исследование.

Теоретической основой для моделирования процессов, происходящих в организме человека, на лабораторных животных является установленное подобие, аналогичность процессов, сохраняющихся в ходе эволюционных процессов [4]. При этом важным является качественная однородность основных биологических процессов: основные реакции обмена веществ и энергии качественно сходны у животных и человека; близкими являются динамика обмена веществ, которая обусловлена и количественно связана с основными метаболическими процессами, происходящими в организме, а изменения, развивающиеся в организме животных и человека после воздействия ксенобиотиков и разных факторов окружающей среды, в основном качественно однотипны [1].

Цель работы — повышение качества биологического моделирования патологических состояний на лабораторных животных в интересах разработки новых лекарственных средств.

Биологическая модель патологического состояния может быть охарактеризована объектом и типом моделирования, видом и дозой индуцирующего воздействия, степенью адекватности моделируемого состояния целевому, способами количественной оценки выраженности моделируемого состояния, критериальной приемлемостью, в т. ч. по биоэтическим и экономическим показателям.

Выбор организмов для биомедицинского моделирования осуществляется на основании общности биологических черт организма человека и животного-биомодели [5], соответствия целям исследования, возможности и удобства проведения манипуляций, сложности содержания, приемлемости финансовых затрат.

Моделирование подразумевает воздействие индуцирующим фактором на организм животных, их функциональные системы или клеточные культуры с последующим переносом (экстраполяцией) полученной информации на человека [3]. Адекватность используемой модели означает максимально возможное сходство вызванного воздействием фактора состояния экспериментального животного с процессами, в т. ч. и патологическими, выявляемыми у человека [6]. Модель должна позволять перенос экспериментальных данных с модели на человека в совокупности с информативностью и доступностью критериев и методов оценки патологического процесса в организме лабораторных животных [2]. Одним из направлений оценки адекватности модели является ее фармакологическая валидация — оценка соответствия влияния лекарственных средств с известной фармакологической активностью

на выраженность моделируемого процесса или состояния (например, цитостатиков и анаболиков при моделировании процессов регенерации).

Заключение

Методически корректным будет следующий алгоритм создания новой биологической модели для прикладных исследований в области фармакологии:

- определить тип планируемой к созданию модели (эвристическая, натурная, математическая) и ее вид (функциональная, принципа действия, структурная или параметрическая, статическая или динамическая, вероятностная);
- проанализировать известные сведения об этиологии, патогенезе и признаках планируемого к моделированию состояния человека, определить возможность индукции исследуемого состояния, методы и критерии верификации его формирования у лабораторных животных;
- выбрать животное-биомодель для проведения моделирования;
- провести предварительные исследования по разработке дизайна модели исследуемого процесса или состояния (вид и дозы индуцирующего воздействия, длительность, кратность, оценка достоверности выявления признаков и критерии оценки достижения заданного состояния);
- провести процесс моделирования на выбранном лабораторном животном — биомодели индуцирующего воздействия, сопоставить с критериями достижения исследуемого состояния;
- при необходимости — внести изменения в режим индуцирующего воздействия и методы оценки результатов, повторить процесс моделирования и оценки его результатов, сформировать рабочую биологическую модель исследуемого состояния, оценить ее адекватность, точность, воспроизводимость, определить и устранить погрешности моделирования;

- провести методическую валидацию модели;
- разработать дизайн фармакологической валидации разработанной модели, выбрать средства фармакологической валидации (как минимум — одно средство, усиливающее

патологические проявления, и одно средство — смягчающее, корректирующее патологический процесс), определить режим их введения, путь, дозы и ритм введения;

- провести оценку адекватности модели с применением фармакологических средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бонитенко Е.Ю., Кашуро В.А., Башарин В.А. Вопросы моделирования в экспериментальной токсикологии и медицине. Биомодель нулевого порядка. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022;11:718–732. [Bonitenko E.Yu., Kashuro V.A., Basharin V.A. Voprosy modelirovaniya v eksperimental'noj toksikologii i medicine. Biomodel' nulevogo poruyadka [Modeling issues in experimental toxicology and medicine. The zero-order biomodel]. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2022;11:718–732. (In Russian)].
2. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Насонова Т.А., Есауленко И.Э., Попов В.И. Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии. М.-Воронеж: Истоки, 2004:174. [Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V., Nasonova T.A., Esaulenko I.E., Popov V.I. Ekstrapolyaciya eksperimental'nyh dannyh na che-loveka v fiziologii i radiologii [Extrapolation of experimental data to humans in physiology and radiology]. Moscow-Voronezh: Istoki Publ., 2004:174. (In Russian)].
3. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2007:340. [Karkischenko N.N. Al'ternativy biomeditsiny. T. 1. Osnovy biomeditsiny i farmakomodelirovaniya [Alternatives to biomedicine. Volume 1. Fundamentals of biomedicine and pharmacomodeling]. Moscow: Izd-vo VPK Publ., 2007:340. (In Russian)].
4. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. М.: Изд-во ВПК, 2004:607. [Karkischenko N.N. Osnovy biomodelirovaniya [Fundamentals of biomodelling]. Moscow: Izd-vo VPK Publ., 2004:607. (In Russian)].
5. Макарова М.Н., Матичин А.А., Матичина А.А., Макаров В.Г. Принципы выбора животных для научных исследований. Сообщение 1. Выбор модельных организмов на основании филогенетических связей. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022;2:58–70. [Makarova M.N., Matichin A.A., Matichina A.A., Makarov V.G. Principy vybora zhivotnyh dlya nauchnyh issledovaniy. Soobshchenie 1. Vybormodel'nyh organizmov na osnovanii filogeneticheskikh svyazej [Principles of choosing animals for scientific research. Report 1. Selection of model organisms based on phylogenetic relationships]. *Laboratornye zhivotnyedlya nauchnyh issledovaniy* [Laboratory animals for scientific research]. 2022;2:58–70. (In Russian)]. DOI: 10.29296/2618723X-2022-02-07.
6. Andersen M.L., Winter L.M.F. Animal models in biological and biomedical research — experimental and ethical concerns. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2019;91(1):e20170238. DOI: 10.1590/0001-3765201720238.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шустов Евгений Борисович*, д.м.н., проф., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Evgeny B. Shustov* Dr. Sci. (Med.), Prof., Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Рейнюк Владимир Леонидович, д.м.н., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: vladton@mail.ru

Vladimir L. Reinyuk, Dr. Sci. (Med.), Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: vladton@mail.ru

Мелехова Александра Сергеевна, ФГБУ
«Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: melehovaalexandra@mail.ru

Alexandra S. Melekhova, Golikov Research
Clinical Center of Toxicology of the Federal
Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: melehovaalexandra@mail.ru

Ким Алексей Евгеньевич, к.м.н., ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
e-mail: alexpann@mail.ru

Aleksey E. Kim, Cand. Sci. (Med.), S.M. Kirov
Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia;
e-mail: alexpann@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-92-96>

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ СВОЙСТВО ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ИЗ ПЛОДОВ *CORIANDRUM SATIVUM* И *FOENICULUM VULGARE MILL*

Ю.А. Волчёнков*, К.С. Остренко

Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии,
биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»
249013, Российская Федерация, Калужская обл., Боровск, п. Институт

Вторичные метаболиты эфиромасличных культур способны оказывать антибактериальное, противовоспалительное и иммуностимулирующее свойства на организм человека и животного. Целью данного исследования являлось изучение иммуномодулирующего действия эфирных масел кориандра посевного и фенхеля обыкновенного на свиньях как моделях, наиболее схожих с физиологическим состоянием человека. Иммунный статус оценивали путем определения экспрессии генов *IL-6* и *IL-8* в лейкоцитах крови свиней. По результатам исследования выявлено достоверное снижение экспрессии цитокинов в опытных группах по сравнению с контрольной: *IL-6* и *IL-8* в I группе в 4,69 и 19,31 раза, во II группе — в 9,15 и 3,54 раза. Заключение, что исследуемые эфирные масла обладают иммуномодулирующим эффектом, что позволит животному и человеку более пластично реагировать на раздражения различного генеза.

Ключевые слова: эфирные масла, фенхель, кориандр, цитокины, экспрессия генов, иммунный статус

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Волчёнков Ю.А., Остренко К.С. Иммуномодулирующее свойство эфирных масел из плодов *Coriandrum sativum* и *Foeniculum vulgare mill*. *Биомедицина*. 2025;21(3):92–96. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-92-96>

Поступила 07.04.2025

Принята после доработки 24.07.2025

Опубликована 10.09.2025

IMMUNOMODULATORY PROPERTIES OF ESSENTIAL OILS FROM THE FRUITS OF *CORIANDRUM SATIVUM* AND *FOENICULUM VULGARE MILL*

Yuri A. Volchenkov*, Konstantin S. Ostrenko

All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition —
Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal
Husbandry named after Academician L.K. Ernst
249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institut Village

Secondary metabolites of essential oil crops are capable of exhibiting antibacterial, anti-inflammatory, and immunostimulatory properties in human and animal organisms. In this study, we investigate the immunomodulatory effect of coriander and fennel essential oils using swine models as those most similar to the physiological state of humans. The immune status was assessed by determining the expression of *IL-6* and *IL-8* genes in swine blood leucocytes. The results established a significant decrease in the expression of cytokines in the experimental groups compared with the control group: *IL-6* and *IL-8* by 4.69

and 19.31 times in group 1, and by 9.15 and 3.54 times in group 2. The essential oils under investigation were established to demonstrate immunomodulatory effects, allowing animals and humans to respond more plasticity to external factors of various genesis.

Keywords: essential oils, fennel, coriander, cytokines, gene expression, immune status

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

For citation: Volchenkov Yu.A., Ostrenko K.S. Immunomodulatory Properties of Essential Oils from the Fruits of *Coriandrum sativum* and *Foeniculum vulgare mill*. *Journal Biomed*. 2025;21(3):92–96. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-92-96>

Submitted 07.04.2025

Revised 24.07.2025

Published 10.09.2025

Введение

Сигнальным молекулам отведена ведущая роль в идентификации изменений гомеостаза человека и животных. Особое внимание уделяют белкам-цитокинам, которые выступают в роли медиаторов иммунной системы, оказывая влияние на силу и продолжительность иммунного ответа и воспалительного процесса, принимают непосредственное участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Основная функция цитокиновых медиаторов — защита от инфекционных агентов и восстановление тканей [4]. На основании этого изучение цитокинового профиля, в частности экспрессии провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, в медицинской и ветеринарной практике дает возможность объективно оценить иммунный статус организма, наличие воспаления и эффективность применяемых иммуномодуляторов [3].

В последние годы накопилась обширная научная база, доказывающая эффективность растительных добавок, использующихся с целью профилактики и купирования болезней пищеварительной и дыхательной системы человека. Распространенность и функционал лечебного действия эфирных масел из плодов кориандра посевного и фенхеля обыкновенного позволяют использовать данные культуры в качестве природных иммуностимуляторов [1]. Свиньи наиболее схожи по физиологическим процессам с организ-

мом человека, что дает возможность использовать данный вид животного как биологическую модель для изучения действия эфирных масел на иммунный статус [2].

Цель работы — оценить влияние эфирных масел кориандра посевного и фенхеля обыкновенного на экспрессию генов *IL-6*, *IL-8* как основных маркеров иммунного статуса.

Материалы и методы

Экспериментальная работа проведена в лаборатории иммунобиотехнологии и микробиологии и на базе вивария ВНИИФБиП. Объектом исследования являлись 15 двухгибридных (F-1: ландрас×дюрок) поросят возрастом 45 сут с идентичной живой массой и полом. По принципу пар-аналогов были сформированы 3 группы (n=5) животных: контрольная, I и II опытные. Все группы получали основной рацион (ОР). В качестве растительных иммуностимуляторов использовались эфирные масла кориандра посевного и фенхеля обыкновенного, которые вводили дополнительно с ОР в количестве 0,5 мл на гол/сут: I опытной — эфирное масло кориандра, II опытной — эфирное масло фенхеля. Продолжительность опыта составила 2 мес.

Экспрессию генов *IL-6*, *IL-8* из цельной крови осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), основанным на регистрации продуктов, полученных

Таблица 1. Режимы проведения амплификации в реальном времени
Table 1. Real-time amplification modes

Режим	Температура, °C	Продолжительность	Количество циклов
Натуральная денатурация	95	5 мин	1
Денатурация	95	20 сек	45
Отжиг	55–56	40 сек	45
Элонгация	72	30 сек	45

Таблица 2. Олигонуклеотидные праймеры
Table 2. Oligonucleotide primers

Исследуемая мишень	Олигонуклеотидные праймеры (5-3)
IL6_Ss_F	CGGATGCTTCCAATCTGGGT
IL6_Ss_R	TCCACTCGTTCTGTGACTGC
IL8_Ss_F	GGACCCCAAGGAAAAGTGGGT
IL8_Ss_R	GGAGCCACGGAGAATGGGT
GAPDH_Ss_F	GAGTGAACGGATTTGGCCG
GAPDH_Ss_R	GTTCTCCGCCTTGACTGTGC

Примечание: F — прямой праймер, R — обратный праймер.
Note: F — forward primer, R — reverse primer.

в режиме реального времени. Профиль экспрессии генов оценивали за счет технологии относительного анализа количества мРНК в образцах с применением реакции обратной транскрипции и дальнейшей ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР), которую выполняли в трех повторениях. Используемые режимы амплификации и список праймеров представлены в табл. 1 и 2.

Относительную экспрессию генов рассчитывали определением разницы в поро-

вых циклах исследуемого гена с референсным геном по методу $2^{-\Delta Ct}$ [5]. В качестве референсного гена был выбран ген «домашнего хозяйства» *GAPDH*. Полученные результаты были представлены как кратность экспрессии генов опытных животных к экспрессии аналогичных генов у контрольных животных.

Полученные результаты исследования были статистически обработаны методом вариационной статистики по t-критерию

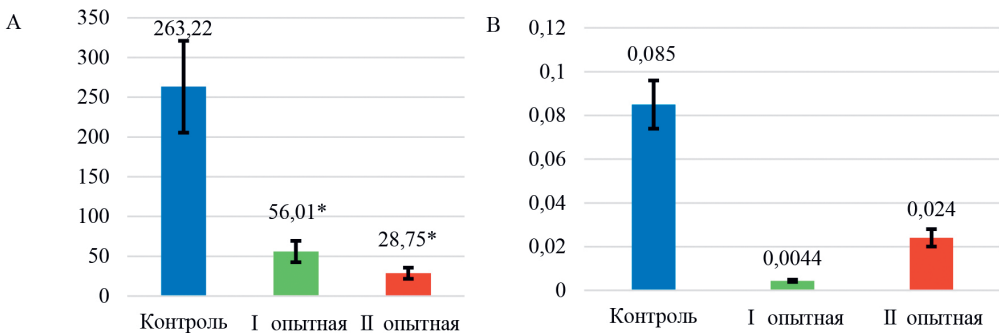


Рис. Эффект влияния эфирных масел на экспрессию цитокинов в лейкоцитах крови свиней в сравнении с контролем: А — относительный уровень экспрессии цитокина IL-6; В — относительный уровень экспрессии цитокина IL-8.

Fig. Effect of essential oils on cytokine expression in swine blood leukocytes compared to the control: А — relative expression level of cytokine IL-6; В — relative expression level of cytokine IL-8.

Стюдента с использованием программы Microsoft Excel в пределах следующих уровней значимости: * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$.

Результаты и их обсуждение

Относительный уровень экспрессии генов *IL-6* и *IL-8* представлен на рисунке.

Согласно полученным результатам (рис.) эфирные масла кориандра посевного и фенхеля обыкновенного снижали экспрессию провоспалительного цитокина *IL-6* в 4,69 ($p \leq 0,05$) и 9,15 ($p \leq 0,05$) раза соответственно. Аналогичный результат наблюдали при оценке экспрессии цитокина *IL-8*, где экспрессия в контрольной группе была выше в 19,31 ($p \leq 0,01$) раза, чем у животных, получавших эфирное масло кориандра, и выше в 3,54 ($p \leq 0,05$) раза, чем в группе, получавшей эфирное масло фенхеля.

Снижение экспрессии *IL-6* и *IL-8* в опытных группах, получавших эфирные масла кориандра посевного и фенхеля обыкновенного, свидетельствует о потенциале иммунной системы адекватно реагировать на воздействие раздражителей различного генеза.

Закключение

Использование эфирных масел показало их достоверную эффективность в повышении пластичности неспецифической резистентности молодняка свиней как моделей, наиболее чувствительных к раздражителям и меняющимся условиям кормления и содержания. Таким образом, полученный результат свидетельствует об иммуномодулирующем действии исследуемых эфирных масел, что показывает необходимость дальнейшего, более углубленного изучения вопросов по данной тематике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Волчёнкова А.В., Овчарова А.Н., Остренко К.С. Сравнение бактерицидного и фунгицидного действия эфирного масла лаванды узколистной с эфирными маслами кориандра посевного, фенхеля обыкновенного и с современными антибиотиками. *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2024;2:56–63. [Volchenkova A.V., Ovcharova A.N., Ostrenko K.S. Sravnenie bakteritsidnogo i fungitsidnogo dejstviya efirnogo masla lavandy uzkolistnoj s efirnymi maslami koriandra posevnogo, fenhelya obyknovennogo i s sovremennymi antibiotikami. *Problemy biologii produktivnyh zhivotnyh* [Assessment of bactericidal and fungicidal effects of the volatile oils from the fruits of coriander sativum, fennel ordinary and in-flowers of lavender narrow-leaved]. *Problemy biologii produktivnyh zhivotnyh* [Productive Animal Biology]. 2024;2:56–63. (In Russian). DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbol.2024.2.56-63.]
2. Каркищенко В.Н., Петрова Н.В., Слободенюк В.В., Ларюшина Н.А. Применение молекулярно-биологических методов оценки экспрессии цитокинов и сиртуинов в биомоделировании предельных физических нагрузок спортсменов. *Биомедицина*. 2021;17(3):10–16. [Karkischenko V.N., Petrova N.V., Slobodenyuk V.V., Laryushina N.A. Primenenie molekulyarno-biologicheskikh metodov ocenki ekspressii citokinov i sirtuinov v biomodelirovani predel'nyh fizicheskikh nagruzok sportsmenov [Application of Biomolecular Methods for Estimating Cytokine and Sirtuin Expression in Biosimulation of Ultimate Physical Load of Athletes]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2021;17(3):10–16. (In Russian). DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-10-16.]
3. Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М. Сравнительная оценка цитокинового профиля у экспериментальных животных при воздействии физических факторов (предварительное исследование). *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;3-1(91):27–29. [Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M. Sravnitel'naya ocenka citokinovogo profilya u eksperimental'nyh zhivotnyh pri vozdejstvii fizicheskikh faktorov (predvaritel'noe issledovanie) [Comparative evaluation of cytokine profile in experimental animals under the influence of physical factors (preliminary study)]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;3-1(91):27–29. (In Russian).]
4. Сташкевич Д.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: уч. пособ. Челябинск: Цицеро, 2016:82. [Stashkevich D.S., Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L. Aktual'nye voprosy immunologii: sistema citokinov, biologicheskoe znachenie, geneticheskij polimorfizm, metody opredeleniya: uch. posob. [Topical issues of immunology: cytokine system, biological significance, genetic polymorphism, methods of determination: textbook]. Chelyabinsk: Cicero Publ., 2016:82. (In Russian).]
5. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻(Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001;25(4):402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262.]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Волчѐнков Юрий Алексеевич*, Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;

e-mail: y.volchenkov@mail.ru

Yuri A. Volchenkov*, All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: y.volchenkov@mail.ru

Остренко Константин Сергеевич, д.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;

e-mail: ostrenkoks@gmail.com

Konstantin S. Ostrenko, Dr. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: ostrenkoks@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА

К.Т. Еримбетов^{1,*}, Р.А. Земляной¹, О.В. Обвинцева², А.В. Федорова³

¹ ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского» Минобрнауки России
248023, Российская Федерация, Калуга, ул. Степана Разина, 26

² Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных —
филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»
249013, Российская Федерация, Калужская обл., Боровск, п. Институт

³ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
249036, Российская Федерация, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4

Цель работы — разработка и исследование экстемпоральной (магистральной) формы 20-гидроксиэкдизона, подготовка форм прописи рецептов. По 20-гидроксиэкдизону и его экстемпоральной форме проведены доклинические исследования, в которых доказана его безвредность (препарат относится к VI классу относительно безвредных веществ по Hodge и к 5-му классу токсичности в соответствии с ГОСТ 32644-2014) и эффективность на модели экспериментальной гипергликемии. На основе 20-гидроксиэкдизона была разработана и исследована его экстемпоральная форма в виде наноструктурного клатратного комплекса с арабиногалактаном с улучшенными фармацевтическими и фармакологическими свойствами. Наноструктурный клатратный комплекс 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном при массовом соотношении 1:10 был получен в виде мелкодисперсного порошка белого с оттенком светло-жёлтого цвета со средним размером частиц 35,3 нм. Экстемпоральная форма 20-гидроксиэкдизона по уровню биологической доступности превышает в 1,91 раза аналогичное значение исходного соединения. 20-гидроксиэкдизон участвует в фосфатидилинозитол-3-киназном сигнальном пути активации серин-треониновой протеинкиназы B, которая в цитозоле в активированной форме осуществляет фосфорилирование разнообразных белков-субстратов, тем самым модулируя их функции и играя центральную роль в многообразных клеточных процессах. Экстемпоральная форма 20-гидроксиэкдизона позволяет снизить ее дозу, что обеспечивает высокую комплаентность к приему препарата. Низкие дозы принимаемого препарата обеспечивают незначительность вероятности проявления побочных эффектов и быструю их элиминацию в случае проявления таковых. На экстемпоральную форму 20-гидроксиэкдизона была разработана инструкция по медицинскому применению и формы прописи рецептов. Результаты исследований позволяют рекомендовать экстемпоральную форму 20-гидроксиэкдизона для применения в самостоятельной или в комбинированной терапии с другими метаболическими средствами. Обоснованием для практического применения экстемпоральной формы 20-гидроксиэкдизона в качестве метаболического средства является ее физиологическая эффективность и безопасность.

Ключевые слова: 20-гидроксиэкдизон, арабиногалактан, экдистен, метаболическое средство, экстемпоральные прописи, биологическая доступность, экспериментальная гипергликемия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Еримбетов К.Т., Земляной Р.А., Обвинцева О.В., Федорова А.В. Разработка и исследование экстемпоральной формы 20-гидроксиэкдизона. *Биомедицина*. 2025;21(3):97–102. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-97-102>

Поступила 16.04.2025

Принята после доработки 24.07.2025

Опубликована 10.09.2025

DEVELOPMENT AND STUDY OF AN EXTEMPOREANEOUS FORM OF 20-HYDROXYECDYSONE

Kenes T. Erimbetov^{1,*}, Ruslan A. Zemlyanoy¹, Olga V. Obvintseva², Alena V. Fedorova³

¹ Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski
248023, Russian Federation, Kaluga, Stepana Razina Str., 26

² All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition —
Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute
of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst
249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institut Village

³ A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Center
for Radiology of the Ministry of Health Care of Russia
249036, Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Koroleva Str., 4

In this research, we develop and study an extemporaneous (main) form of 20-hydroxyecdysone, along with drafting of prescription forms. Preclinical studies were conducted using 20-hydroxyecdysone and its extemporaneous form. The latter proved its harmlessness (the drug belongs to class VI of relatively harmless substances according to Hodge and to class V of toxicity in accordance with GOST 32644-2014) and efficacy in a model of experimental hyperglycemia. The developed extemporaneous form of 20-hydroxyecdysone was studied in the form of a nanostructured clathrate complex with arabinogalactan with improved pharmaceutical and pharmacological properties. The nanostructured clathrate complex of 20-hydroxyecdysone with arabinogalactan at a mass ratio of 1:10 was obtained as a finely-dispersed white powder with a light-yellow tint and the average particle size of 35.3 nm. In terms of bioavailability, the extemporaneous form of 20-hydroxyecdysone exceeds the similar value of the original compound by 1.91 times. 20-hydroxyecdysone is involved in the phosphatidylinositol-3-kinase signaling pathway of activation of serine-threonine protein kinase B. In the activated form, this kinase phosphorylates various protein substrates in the cytosol, thereby modulating their functions and playing a central role in various cellular processes. The extemporaneous form of 20-hydroxyecdysone allows its dose to be reduced, thus ensuring high compliance with the drug. Low doses of the drug minimize the probability of side effects and their rapid elimination in case of their emergence. Instructions for the medical use of the developed extemporaneous form of 20-hydroxyecdysone are provided, and prescription forms are developed. Based on the results obtained, the extemporaneous form of 20-hydroxyecdysone can be recommended for use as independent therapy or in combination with other metabolic agents. The established physiological efficacy and safety render the developed extemporaneous form of 20-hydroxyecdysone a metabolic agent for practical use.

Keywords: 20-hydroxyecdysone, arabinogalactan, ecdysten, metabolic agent, extemporaneous formulations, bioavailability, experimental hyperglycemia

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

For citation: Erimbetov K.T., Zemlyanoy R.A., Obvintseva O.V., Fedorova A.V. Development and Study of an Extemporaneous Form of 20-Hydroxyecdysone. *Journal Biomed.* 2025;21(3):97–102. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-97-102>

Submitted 16.04.2025

Revised 24.07.2025

Published 10.09.2025

В настоящее время существующие знания о механизмах регуляции обменных процессов в организме дают основания полагать, что вопросы коррекции процессов метаболизма в норме и при патологии име-

ют огромное научно-практическое значение. Из года в год растёт уровень заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа и его осложнениями, при этом не только в пожилом возрасте, но и среди молодого поко-

ления, что отражается на жизни общества. Высокий уровень квалификации эндокринологов по лечению сахарного диабета 2-го типа позволяет контролировать гипергликемию у пациентов. Современные противодиабетические средства, входящие в стандартную терапию данного заболевания, имеют значительные недостатки, которые снижают их эффективность и безопасность [3]. В связи с этим разработка и экспериментальное исследование эффективных и безопасных средств с другим механизмом действия является актуальной задачей.

Одним из препаратов, способных влиять на обменные процессы, может быть 20-гидроксиэкдизон, который относится к фитостероидам. В некоторых исследованиях показано, что 20-гидроксиэкдизон активирует серин-треониновую протеинкиназу В (AKt-1), которая в клетке в активном состоянии обеспечивает фосфорилирование протеинов, изменяя их функции и клеточный метаболизм [1, 2]. В связи с этим обращает на себя внимание регулирующее действие 20-гидроксиэкдизона относительно метаболических процессов, в т.ч. связанных с возрастными изменениями, а также при различных физиологических состояниях [1, 4–9].

В научно-исследовательском центре «Парк активных молекул» (Обнинск) была разработана новая экстемпоральная форма 20-гидроксиэкдизона. Фармацевтическая субстанция 20-гидроксиэкдизона зарегистрирована в Государственном реестре лекарственных средств РФ под названием «Экдистен» (номер реестровой записи: ФС-000280 от 14.12.2011). 20-гидроксиэкдистерон отличается дополнительной гидроксильной группой в 20-м положении, стероид растительного происхождения, содержится в корнях Левзеи сафроловидной и других растений, имеет следующие характеристики: эмпирическая формула — $C_{27}H_{44}O_7$; молекулярная масса — 480,64.

Содержит не менее 98,58% 20-гидроксиэкдизона [2].

В процессе разработки впервые твердофазным методом на планетарной шаровой мельнице «Активатор 2S» в интервале времени от 10 до 60 мин синтезирован клатратный комплекс 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном при массовом соотношении 1:10. Полученный клатратный комплекс 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном имел кристаллическую форму в виде мелкодисперсного подвижного порошка белого с оттенком светло-жёлтого цвета со средним размером частиц 35,3 нм. При этом растворимость в воде клатратного комплекса 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном в соотношении 1:10 составила 10,5 г/л, а растворимость в воде самого 20-гидроксиэкдизона — 6,7 г/л. Биологическая доступность препарата: относительное его количество, которое достигает системного кровотока (степень биодоступности), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания). По результатам проведённых исследований биологическая доступность наноструктурного клатратного комплекса 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном относительно исходного соединения составила 191% [2].

Одним из свойств 20-гидроксиэкдизона является его корригирующее действие в отношении обмена веществ в организме. В частности, 20-гидроксиэкдизон может проявлять гипогликемическую активность и свойство нормализовать обмен веществ при гипергликемии. В связи с этим исследовалась действие наноструктурного клатратного комплекса 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном в отношении обмена веществ при экспериментальной острой и хронической гипергликемии, вызванной введением глюкозы и стрептозотоцина соответственно.

Полученные данные свидетельствуют, что наноструктурный клатратный

комплекс 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном на 15-е сут введения обеспечивает снижение концентрации глюкозы в цельной крови с $14,36 \pm 3,73$ в контроле до $6,51 \pm 0,58$ ммоль/л у животных опытной группы. При этом введение препарата сравнения метформина снижало уровень глюкозы до $10,14 \pm 2,37$ ммоль/л. Установлено, что на фоне гипергликемии, индуцированной диабетогенным токсином стрептозотоцином, введение *per os* наноструктурного клатратного комплекса 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном обеспечивает нормализацию метаболических процессов в организме и снижает уровень глюкозы на 54,7% ($p < 0,05$) у животных. При этом оптимальной дозой является 1,0 мг/кг живой массы тела крыс. Наноструктурный клатратный комплекс 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном обеспечивает физиологическую возможность утилизировать глюкозу при острой гипергликемии, и его введение кроликам приводит к статистически значимому снижению величины площади под кривой содержания глюкозы ($AUC(0-120)$, мин $\times$ ммоль/л) на 28,1 ($p \leq 0,05$). У него выявлена выраженная гипогликемическая активность и корригирующие свойства в отношении нормализации метаболизма при экспериментальной острой и хронической гипергликемии у животного организма.

В последние годы говорится о непосредственном участии 20-гидроксиэкдизона в активировании фосфатидилинозитол-3-киназного сигнального пути активации серин-треониновой протеинкиназы B (AKt-1). Многие клеточные процессы, происходящие при активации данного сигнального пути 20-гидроксиэкдизона, могут в конечном счете обеспечить изменения физиологических процессов и функций, в частности обеспечить метаболические изменения в организме, связанные с его гипогликемическим (поглощением глюкозы, глюконеогенезом, синтезом гликгена),

анаболическим (синтезом белков), гипохолестеринимическим (синтез холестерина, триглицеридлипазы), антиоксидантным (активация ферментов первой линии антиоксидантной защиты, NO-синтазы) эффектами, а также действием на реакции, участвующие в образовании АТФ (синтез макроэргических фосфатов, оптимизация процессов окислительного фосфорилирования, активация ферментов).

Обоснованием для практического применения наноструктурного клатратного комплекса 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном в качестве метаболического средства является его физиологическая безопасность. Данное утверждение подтверждается отсутствием мутагенных свойств в тесте хромосомных нарушений в клетках костного мозга мышей обоего пола, влияния на внешний вид и поведение животных, повреждающего действия в отношении внутренних органов и систем организма при многократном, в течение 100 сут, введении в высоких (токсических) дозах и принадлежностью к VI классу относительно безвредных веществ по Hodge и к 5-му классу токсичности в соответствии с ГОСТ 32644-2014.

Полученные результаты позволяют рекомендовать экстемпоральную форму 20-гидроксиэкдизона в качестве средства для лечения заболеваний, связанных с нарушением метаболизма, данное средство может применяться самостоятельно или в комбинированной терапии с другими метаболическими средствами.

В результате был получен новый состав экстемпоральной формы экдистена (20-гидроксиэкдизона). Её состав: экдистен — 1,32 мас. %, арабиногалактан — 98,68 мас. %. В результате проведенных исследований были разработаны проекты инструкции по медицинскому применению и формы прописи рецептов на экстемпоральные формы экдистена. Ниже представлены прописи на латинском и русском языках.

Прописи на латинском языке:

Рецепт № 1 (капсулы 2,5 мг)

Rp. Caps. Ecdysteni 0,0025

Arabinogalactani 0,1875

D.t.d. N. 60 in cap. in caps. gelatinosis

S. Внутрь по одной капсуле 2 р./сут во время или после приема пищи (утром и вечером) в течение 30 дней

Рецепт № 2 (капсулы 5 мг)

Rp. Caps. Ecdysteni 0,005

Arabinogalactani 0,185

D.t.d. N. 60 in cap. in caps. gelatinosis

S. Внутрь по одной капсуле 2 р./сут во время или после приема пищи (утром и вечером) в течение 30 дней

Прописи на русском языке:

Рецепт № 1 (капсулы 2,5 мг)

Рецепт. Капсулы. Экдистен 0,0025

Арабиногалактан 0,1875

Возьми капсулы Экдистена дозировкой 0,0025. Выдай 60 штук. Обозначь принимать внутрь по одной капсуле 2 р./сут во время или после приема пищи (утром и вечером) в течение 30 дней

Рецепт № 2 (капсулы 5 мг)

Рецепт. Капсулы. Экдистен 0,005

Арабиногалактан 0,185

Возьми капсулы Экдистена дозировкой 0,005. Выдай 60 штук. Обозначь принимать внутрь по одной капсуле 2 р./сут во время или после приема пищи (утром и вечером) в течение 30 дней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Володин В.В., Сидорова Ю.С., Мазо В.К. 20-гидроксиэкдизон — растительный адаптоген: анаболическое действие, возможное использование в спортивном питании. *Вопросы питания*. 2013;82(6):24–30. [Volodin V.V., Sidorova Yu.S., Mazo V.K. 20-gidroksiekdizon — rastitel'nyj adaptogen: anabolicheskoe dejstvie, vozmozhnoe ispol'zovanie v sportivnom pitanii [20-hydroxyecdysone — plant adaptogen: anabolic action, possible use in sports nutrition]. *Voprosy pitaniya* [Nutrition issues]. 2013;82(6):24–30. (In Russian)].
2. Еримбетов К.Т., Федорова А.В., Гончарова А.Я., Бондаренко Е.В. Создание наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона и исследование её биологической доступности. *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2020;3:106–113. [Erimbetov K.T., Fedorova A.V., Goncharova A.Ya., Bondarenko E.V. Sozdanie nanorazmernoj formy 20-gidroksiekdizona i issledovanie eyo biologicheskoy dostupnosti [Creation of a nanosized form of 20-hydroxyecdysone and study of its bioavailability]. *Problemy biologii produktivnyh zhivotnyh* [Problems of biology of productive animals]. 2020;3:106–113. (In Russian)]. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbior.2020.3.106-113.
3. Куркин Д.В., Абросимова Е.Е., Бакулин Д.А., Ковалев Н.С., Дубровина М.А., Борисов А.В., Петров В.И., Тюренков И.Н. Роль NO-ергической системы в регуляции углеводного обмена и развитии сахарного диабета. *Успехи физиологических наук*. 2022;53(1):88–104. [Kurkin D.V., Abrosimova E.E., Bakulin D.A., Kovalev N.S., Dubrovina M.A., Borisov A.V., Petrov V.I., Tyurenkov I.N. Rol' NO-ergicheskoy sistemy v regulyacii uglevodnogo obmena i razvitií saharnogo diabeta [The role of the NO-ergic system in the regulation of carbohydrate metabolism and the development of diabetes mellitus]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Advances in Physiological Sciences]. 2022;53(1):88–104. (In Russian)]. DOI: 10.31857/S0301179822010052.
4. Сыров В.Н., Саидходжаева Д.М., Шахмурова Г.А. Влияние фитоэкдистероидов на показатели липидного обмена у крыс и кроликов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(1):17–20. [Syrov V.N., Saidkhodjaeva D.M., Shakhmurova G.A. Vliyanie fiteoekdisteroïdov na pokazateli lipidnogo obmena u kryс i krolikov [Effect of phytoecdysteroids on lipid metabolism parameters in rats and rabbits]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology]. 2024;87(1):17–20. (In Russian)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-1-17-20.
5. Шипелин В.А., Бирюлина Н.А., Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Зорин С.Н., Мазо В.К., Бессонов В.В. Физиолого-биохимическое исследование *in vivo* влияния полифенолов и 20-гидроксиэкдизона из зерен киноа на устойчивость к физическим нагрузкам у крыс Вистар. *Вопросы питания*. 2024;93(1):80–91. [Shipelin V.A., Biryulina N.A., Sidorova Yu.S., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K., Bessonov V.V. Fiziologo-biohimicheskoe issledovanie *in vivo* vliyaniya polifenolov i 20-gidroksiekdizona iz zeren kinoa na ustojchivost' k fizicheskim nagruzkam u kryс Vistar [Physiological and biochemical study *in vivo* of the effect of polyphenols and 20-hydroxyecdysone from quinoa grains on resistance to physical activity in Wistar rats]. *Voprosy pitaniya* [Nutrition Issues]. 2024;93(1):80–91. (In Russian)]. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-1-80-91.

6. Akopova O., Korkach Y., Sagach V. The effects of ecdysterone and enalapril on nitric oxide synthesis and the markers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetes in rats: a comparative study. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2024;9:233–241. DOI: 10.1007/s00210-024-03154-z.
7. Khaziev D., Galina C., Gadiev R., Valitov F., Gumarova G., Galyautdinov I. Phytoecdysteroids from *Serratula coronata* when growing ducklings. *Res. Veter. Sci.* 2020;128:170–176. DOI: 10.1016/j.rvsc.2019.11.012.
8. Phungphong S., Kijawornrat A., Chaiduang S., Saengsirisuwan V., Bupha-Intr T. 20-Hydroxyecdysone attenuates cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Steroids.* 2017;126:79–84. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.08.004.
9. Shuvalov O., Kirdeeva Y., Fefilova E., Netsvetay S., Zorin M., Vlasova Y., Fedorova O., Daks A., Parfenyev S., Barlev N. 20-Hydroxyecdysone Confers Antioxidant and Antineoplastic Properties in Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Metabolites.* 2023;15;13(5):656. DOI: 10.3390/metabo13050656.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Еримбетов Кенес Тагаевич*, д.б.н., ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского» Минобрнауки России;
e-mail: erimbetovkt@mail.ru

Kenes T. Erimbetov*, Dr. Sci. (Biol.), Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski;
e-mail: erimbetovkt@mail.ru

Земляной Руслан Александрович, к.б.н., ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского» Минобрнауки России;
e-mail: ruslan47zemljanoi@gmail.com

Ruslan A. Zemlyanoy, Cand. Sci. (Biol.), Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski;
e-mail: ruslan47zemljanoi@gmail.com

Обвинцева Ольга Витальевна, к.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;
e-mail: obvintseva.olga@yandex.ru

Olga V. Obvintseva, Cand. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;
e-mail: obvintseva.olga@yandex.ru

Федорова Алена Владимировна, к.б.н., Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
e-mail: ledifav@yandex.ru

Alena V. Fedorova, Cand. Sci. (Biol.), A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center — Branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: ledifav@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ ХРОМОНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЛИЛМОРФОЛИНА НА СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННУЮ ГИПЕРТЕРМИЮ У КРЫС

Н.С. Курмазов^{1,2,*}, М.М. Пучик³, Д.Д. Шиц³, Ю.И. Сысоев^{3,4}, С.В. Оковитый^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

⁴ ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН

199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

В исследовании оценивали способность трёх новых хромонсодержащих производных аллилморфолина (33a, 33b и 9a) проявлять гипотермическое действие у крыс после однократного введения. Измерение температуры проводили ректально перед инъекцией, а также через 20, 40 и 60 мин. Установлено, что соединение 33a в дозах 50, 100 и 150 мг/кг, а также соединение 33b в дозе 60 мг/кг способны приводить к снижению температуры тела у крыс относительно контрольной группы. У соединения 9a подобный эффект не выявлен. Эти данные могут указывать на наличие антипсихотического действия у соединений 33a и 33b.

Ключевые слова: антипсихотики, гипотермия, аллилморфолины, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при поддержке РНФ, грант № 23-75-01051 (оценка эффектов соединений 33a и 33b) и при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета, проект 125022102790-5 (оценка эффекта соединения 9a).

Для цитирования: Курмазов Н.С., Пучик М.М., Шиц Д.Д., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Влияние хромонсодержащих производных аллилморфолина на стресс-индуцированную гипертермию у крыс. *Биомедицина*. 2025;21(3):103–106. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-103-106>

Поступила 19.05.2025

Принята после доработки 19.06.2025

Опубликована 10.09.2025

EFFECTS OF CHROMONE-CONTAINING ALLYLMORPHOLINES ON STRESS-INDUCED HYPERTHERMIA IN RATS

Nikita S. Kurmazov^{1,2,*}, Maria M. Puchik³, Daria D. Shitc³,
Juryi I. Sysoev^{3,4}, Sergey V. Okovitiy^{1,2}

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, Lit. A

² N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Akademika Pavlova Str., 9

³ Saint Petersburg State University
199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya Emb., 7–9

⁴ I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences
199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Makarova Emb., 6

In this study, we evaluated the ability of three new chromone-containing allylmorpholines (33a, 33b, and 9a) to exhibit hypothermic effects in rats after a single injection. The temperature was measured rectally before the injection and after 20, 40, and 60 min. It was found that compound 33a at doses of 50, 100, and 150 mg/kg, as well as compound 33b at a dose of 60 mg/kg, were able to decrease body temperature in rats relative to the control group at the same time point. No such effects were detected with compound 9a. These data may indicate the presence of antipsychotic action of compounds 33a and 33b.

Keywords: antipsychotics, hypothermia, allylmorpholines, rats

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

Funding: the research was supported by a grant from the Russian Science Foundation, No. 23-75-01051 (evaluation of the effect of compound 33a and 33b) and by a Saint Petersburg State University, No. 125022102790-5 (evaluation of the effect of compound 9a).

For citation: Kurmazov N.S., Puchik M.M., Shitc D.D., Sysoev Ju.I., Okovitiy S.V. Effects of Chromone-Containing Allylmorpholines on Stress-Induced Hyperthermia in Rats. *Journal Biomed.* 2025;21(3):103–106. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-103-106>

Submitted 19.05.2025

Revised 19.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

В работе были исследованы 3 новых соединения: (Е)-4-[1-(6-хлор-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-4-метилпент-1-ен-3-ил]морфолин-4-ия хлорид (9a), (Е)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорид (33a) и (Е)-4-[3-(8-бром-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33b), синтезированных во ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России [4]. В серии поведенческих тестов соединение 33a в малых дозах оказывало анксиолитическое действие у рыб *Danio rerio* в тестах «Новый аквариум» и «Черно-белая камера» [5], а у мышей линии BALB/c соединение оказывало угнетающее действие в дозе 50 мг/кг [2].

На основании анализа изменений электрокортикограмм у крыс после однократного введения было отмечено сходство изучаемых соединений с рядом антипсихо-

тических препаратов [1]. Поскольку многие антипсихотики обладают гипотермическим действием [3], для выявления черт этой группы у изучаемых препаратов было проведено измерение температуры тела крыс после однократной инъекции тестируемых соединений (33a, 33b и 9a).

Материалы и методы

Исследование выполнено на взрослых крысах-самцах популяции линий Wistar, полученных из ФГУП НИЦ «Курчатовский институт» — питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Сухую навеску растворяли в воде для инъекций (для 33a) или в 20%-м р-ре диметилсульфоксида (33b, 9a) и вводили внутривенно. Вещество 33a вводили в дозах 50, 100, 150 мг/кг; вещество 33b — в дозах 30, 60 мг/кг; вещество 9a — в дозах 10, 20, 50 мг/кг. Контрольной группе вводили эквивалентное количество соответствующего

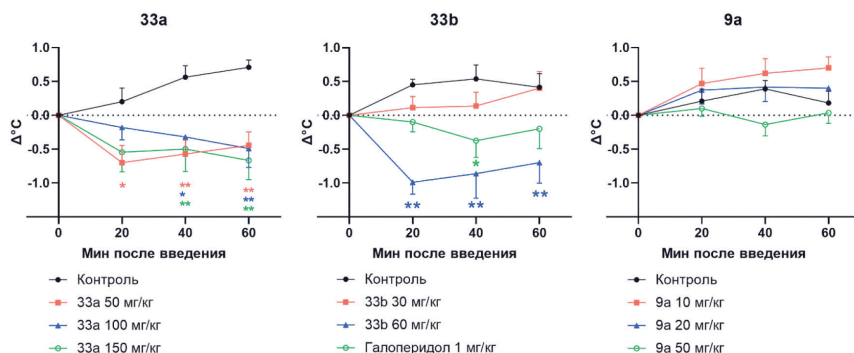


Рис. Результаты оценки ректальной температуры после введения 33a, 33b и 9a. Статистически значимая разница указана по сравнению с контрольной группой по критерию Даннета для значимых различий по критерию ANOVA ($n=8-9$; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$).

Fig. Rectal temperature changes after administration of 33a, 33b, and 9a. Statistically significant difference is indicated in comparison with the control group by Dunnett's criterion for significant differences by ANOVA ($n=8-9$; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$).

растворителя. Измерение температуры тела крыс в тесте «Стресс-индуцированная гипертермия» проводили ректально с использованием электронного термометра Kruuse Premium («Kruuse», Дания) с точностью $0,1^{\circ}\text{C}$. Наконечник термометра смазывали вазелином и погружали на глубину 2,5 см. Температура воздуха в помещении во время тестирования составляла $21,5\pm 0,3^{\circ}\text{C}$. Измерения проводились непосредственно перед инъекцией, а также через 20, 40 и 60 мин после инъекции.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные продемонстрировали наличие гипотермического действия у двух из трех исследованных соединений, у молекул 33a и 33b, но не у молекулы 9a (рис.). Введение молекулы 33a в дозе 50 мг/кг привело к снижению ректальной температуры относительно контрольной группы в каждой из исследованных временных точек. В дозе 100 и 150 мг/кг данный эффект проявлялся только через 40 и 60 мин.

Введение молекулы 33b в дозе 60 мг/кг привело к выраженному снижению температуры в каждой из исследованных временных точек. При введении молекулы 9a снижение температуры тела у крыс не зарегистрировано ни в одной из исследуемых доз. Полученные данные указывают на возможное наличие у соединений 33a и 33b антипсихотической активности и согласуются с результатами нашего прогноза, выполненного методом фармакоэнцефалографии [1]. Так, на основании сходства с сульпиридом для молекул 33a и 33b было спрогнозировано наличие дофаминблокирующей активности, что и могло послужить причиной наблюдаемого снижения температуры.

Выводы

Таким образом, в исследовании было установлено наличие гипотермического действия у двух новых производных аллилморфолина, соединений 33a и 33b, что предполагает наличие у них черт, общих с антипсихотическими препаратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Курмазов Н.С., Фёдорова Е.В., Матузок Т.М., Пучик М.М., Шиц Д.Д., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Фармакоэнцефалографическое исследование ак-

тивности нового производного аллилморфолина. Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье. СПб.: Издательский

- дом «Сциентиа», 2024:712–713. [Kurmazov N.S., Fedorova E.V., Matuzok T.M., Puchik M.M., Shits D.D., Sysoev Yu.I., Okovity S.V. Farmakoencefalograficheskoe issledovanie aktivnosti novogo proizvodnogo allilmorfolina [Pharmacoencephalographic study of the activity of a new allylmorpholine derivative]. *Fundamental'naya nauka i klinicheskaya medicina — chelovek i ego zdorov'e* [Fundamental science and clinical medicine — man and his health]. St. Petersburg: Scientia Publ., 2024:712–713. (In Russian)].
2. Пучик М.М., Шиц Д.Д. Изучение психотропной активности нового производного аллилморфолина на мышцах линии BALB/c. *Молодая фармация — потенциал будущего: Итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием*. Сб. мат-лов конф. СПб., 2023:124–126. [Puchik M.M., Shits D.D. Izuchenie psihotropnoj aktivnosti novogo proizvodnogo allilmorfolina na myshah linii BALB/c [Study of psychotropic activity of new allylmorpholine derivative in BALB/c mice]. *Molodaya farmaciya — potencial budushchego: Itogi konkursnoj programmy nauchnyh rabot XIII Vserossijskoj nauchnoj konferencii shkol'nikov, studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem*. Sb. mat-lov konf. [Young pharmacy — potential of the future: Results of the competition program of scientific works of the XIII All-Russian scientific conference of school-children, students and postgraduates with international participation. Collection of conf.]. St. Petersburg, 2023:124–126. (In Russian)].
3. Boschi G., Launay N., Rips R. Neuroleptic-induced hypothermia in mice: lack of evidence for a central mechanism. *British J. of Pharmacology*. 1987;90(4):745.
4. Chernov N.M., et al. Synthesis of Chromone-Containing Allylmorpholines through a Morita–Baylis–Hillman-Type Reaction. *European J. of Organic Chemistry*. 2018;2018(45):6304–6313.
5. Prikhodko V.A., et al. Novel Chromone-Containing Allylmorpholines Induce Anxiolytic-like and Sedative Effects in Adult Zebrafish. *Biomedicines*. 2022;10(11):2783.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Курмазов Никита Сергеевич*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева» РАН;
e-mail: kurmazov.nikita@pharminnotech.com

Nikita S. Kurmazov*, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: kurmazov.nikita@pharminnotech.com

Пучик Мария Михайловна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
e-mail: Mariapuchik01@gmail.com

Maria M. Puchik, Saint Petersburg State University;
e-mail: Mariapuchik01@gmail.com

Шиц Дарья Дмитриевна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
e-mail: darya.shic@spcpcu.ru

Daria D. Shits, Saint Petersburg State University;
e-mail: darya.shic@spcpcu.ru

Сысоев Юрий Игоревич, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН;
e-mail: sysoev.yurij@pharminnotech.com

Juryi I. Sysoev, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State University, I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: sysoev.yurij@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-107-112>



ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ХОЛИНА БИТАРТРАТА У ПОРОСЯТ

К.С. Остренко

*Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных —
филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства —
ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»
249013, Российская Федерация, Калужская обл., Боровск, п. Институт*

Лечение различными метаболитами метионина в экспериментальных моделях заболеваний печени у животных демонстрирует гепатопротекторные свойства, а профилактическое применение холина обеспечивает интенсивную регенерацию печени. Цель исследования — оценить гепатопротекторное действие холина битартрата у поросят с оценкой экспрессии цитокинов, ассоциированных с гепатобилиарной системой. Объект исследования — свиньи на дорастивании в возрасте 45 сут, что соответствует периоду их раннего развития. Применение холина битартрата способствует достоверному снижению экспрессии генов трансформирующего фактора роста β (TGF- β 1) и провоспалительного интерлейкина 6 (IL-6), а также обеспечивает достоверное снижение общего холестерина, и в пропорциональном соотношении увеличивается концентрация ЛПВП, что является классическим антиатерогенным фактором.

Ключевые слова: холина битартрат, гепатопротекторы, свиньи, экспрессия интерлейкинов, холестерин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания № 124020200032-4 на 2023–2026 гг.

Для цитирования: Остренко К.С. Гепатопротекторные свойства холина битартрата у поросят. *Биомедицина*. 2025;21(3):107–112. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-107-112>

Поступила 07.04.2025

Принята после доработки 24.07.2025

Опубликована 10.09.2025

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF CHOLINE BITARTRATE IN PIGLETS

Konstantin S. Ostrenko

*All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition —
Branch of the Federal Scientific Center of Animal Husbandry — The All-Russian Institute
of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst
249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institut Village*

Various methionine metabolites used in the treatment of experimental liver diseases in animals demonstrate hepatoprotective properties. The prophylactic use of choline was shown to provide intensive liver regeneration. In this study, we aim to evaluate the hepatoprotective effects of choline bitartrate in piglets, with an assessment of cytokine expression associated with the hepatobiliary system. The research was conducted using experimental pigs reared at the age of 45 days, which corresponds to the period of their early development. The use of choline bitartrate significantly reduces the expression of β transforming growth factor (TGF- β 1) and pro-inflammatory interleukin 6 (IL-6) genes, at the same time as providing a significant reduction in total cholesterol and a proportional increase in HDL concentration, which is a classical anti-atherogenic factor.

Keywords: choline bitartrate, hepatoprotectors, pigs, interleukins expression, cholesterol

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

Funding: the work was carried out within the framework of the State assignment No. 124020200032-4 for 2023-2026.

For citation: Ostrenko K.S. Hepatoprotective Properties of Choline Bitartrate in Piglets. *Journal Biomed.* 2025;21(3):107–112. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-107-112>

Submitted 07.04.2025

Revised 24.07.2025

Published 10.09.2025

Введение

В начале 1930-х гг. Бантинг и Бест, первооткрыватели инсулина, обнаружили, что холин может предотвращать развитие жировой болезни печени (стеатоза) у собак с удалённой поджелудочной железой, которым вводили инсулин [2]. Лечение различными метаболитами метионина в экспериментальных моделях заболеваний печени у животных демонстрирует гепатопротекторные свойства, а профилактическое применение холина обеспечивает интенсивную регенерацию печени [10, 14]. Холин обеспечивает одноуглеродные единицы посредством окисления до бетаина для метионинового цикла в реакциях метилирования [11]. Существует рекомендуемое адекватное потребление холина (около 560 мг/день), но потребление холина в рационе, по оценкам, варьируется в три раза: самый низкий квартиль и самый высокий квартиль потребления были приблизительно 150 и 600 мг/день эквивалентов холина [1].

При потреблении пищи с низким содержанием холина одним из самых ранних неблагоприятных явлений является жировая дистрофия печени, а у некоторых представителей моногастричных происходит значительное повреждение печени (оцениваемое по выбросу печеночных ферментов в кровь) [2, 3, 7]. Одни из самых распространенных нарушений, связанных с генетическими полиморфизмами в генах метаболизма холина, — в частности, полиморфизмы в фолатных путях — могут ограничивать

доступность метилтетрагидрофолата и тем самым увеличивать использование холина в качестве донора метильной группы, что с вероятностью до 90% приведет к развитию жировой дистрофии печени [12, 14].

Вероятный механизм, ответственный за развитие жировой дистрофии печени при дефиците холина, связан с синтезом липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), являющихся основной упаковкой, в которой триглицериды секретируются из печени. Фосфатидилхолин является необходимым компонентом оболочки ЛПОНП, и когда он недоступен, триглицериды не могут экспортироваться из печени и, следовательно, накапливаются в цитозоле [5]. Фосфатидилхолин образуется в печени путем метилирования фосфатидилэтаноламина или путем включения предварительно сформированного холина [5]. У людей неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) иногда прогрессирует до поражения печени и гепатокарциномы [6], и модель грызунов с дефицитом холина-метионина позволяет нам понять основные причины этого прогрессирования [13].

Некоторые из основных сигналов и механизмов, вовлечённых в НАЖБП, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и прогрессирование канцерогенеза печени, передаются цитокинами/хемокинами (TNF- α , TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста β 1), IL-6 и IL-10), CCL2/MCP1, нацеленным на PPAR α (в печени с дефицитом холина наблюдается увеличение метилирования промотора антифибротического

рецепторного белка PPAR α), CCL5, увеличенным за счёт накопления липидов в гепатоцеллюлярной ткани [4, 8].

Цель исследования — оценить гепатопротекторное действие холина битартрата у поросят с оценкой экспрессии цитокинов, ассоциированных с гепатобилиарной системой.

Материалы и методы

Исследования проведены в лаборатории иммунобиотехнологии и микробиологии ВНИФБиП животных — филиале ВИЖ им. Л.К. Эрнста. Объект исследования — свиньи на дорастивании в возрасте 45 сут, что соответствует периоду их раннего развития. Было сформировано две группы по 5 голов в каждой, по принципу пар-аналогов. В этот период происходит активный рост и развитие органов и тканей и окончательное формирование микробиоты. Опыт проводился по следующей схеме: контрольная группа находилась на основном рационе (СК4), опытной группе, помимо основного рациона (СК4), вводили хо-

лин битартрат (“Tayga (Shanghai) Co., Ltd”, Китай) в количестве 560 мг/гол./сут (суточная доза для взрослого человека, по данным ВОЗ). Продолжительность проведения исследования составила 30 сут.

Цельная кровь была отобрана в вакуумные пробирки с добавлением ЭДТА КЗ для предотвращения свёртывания крови. РНК из крови выделяли с помощью набора «РНК-Экстрен» («Синтол», Россия). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MMLV RT («Евроген», Россия). ПЦР в режиме реального времени производили на амплификаторе DTLite («ДНК-Технология», Россия). Реакционная смесь содержала специфические праймеры и интеркалирующий краситель SYBR Green I.

Относительную экспрессию генов трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β 1) и провоспалительного интерлейкина 6 (IL-6) рассчитывали определением разницы в пороговых циклах исследуемого гена с референсным геном по методу $2^{-\Delta C_t}$ [9]. В качестве референсного гена был выбран ген «домашнего хозяйства» *GAPDH*.

Таблица 1. Режимы проведения амплификации в реальном времени
Table 1. Real-time amplification modes

Режим	Температура, °C	Продолжительность	Количество циклов
Натуральная денатурация	95	5 мин	1
Денатурация	95	20 сек	45
Отжиг	55–56	40 сек	45
Элонгация	72	30 сек	45

Таблица 2. Олигонуклеотидные праймеры
Table 2. Oligonucleotide primers

Исследуемая мишень	Олигонуклеотидные праймеры (5-3)
Il6_Ss_F	CGGATGCTTCCAATCTGGGT
Il6_Ss_R	TCCACTCGTTCTGTGACTGC
TGF- β 1_F	TCGAGGCCATTGCGGCCA
TGF- β 1_R	CACTGCCGCACAACCTCCGG
GAPDH_Ss_F	GAGTGAACGGATTGGCCG
GAPDH_Ss_R	GTTCTCCGCCTTGACTGTGC

Примечание: F — прямой праймер, R — обратный праймер.
Note: F — forward primer, R — reverse primer.

Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе EXC200 (“Zybio”, Китай): АЛТ, МЕ/л; АСТ, МЕ/л; холестерин, ммоль/л; ЛПВП, ммоль/л; ЛПНП, ммоль/л; ЛПОНП, ммоль/л.

Полученные результаты исследования были статистически обработаны методом вариационной статистики по критерию Тьюки с использованием программы Microsoft Excel в пределах следующих уровней значимости: $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В последние годы все больше доказательств показывают, что печень является

метаболическим органом и «органом иммунной системы».

При различных патологиях увеличивается инфильтрация иммунных клеток, что увеличивает количество лимфоцитов и провоцирует активную экспрессию провоспалительных цитокинов, включая $IFN-\gamma$, $IL-\beta$, $IL-6$, а также повышается экспрессия противовоспалительного цитокина $TGF-\beta 1$. Так, в контрольных группах уровень экспрессии $IL-6$ был выше по сравнению с опытной группой, где применялся холин битартрат, обладающий выраженным гепатопротекторным действием. Также зафиксировано снижение экспрессии $TGF-\beta 1$, который стимулирует синтез коллагена

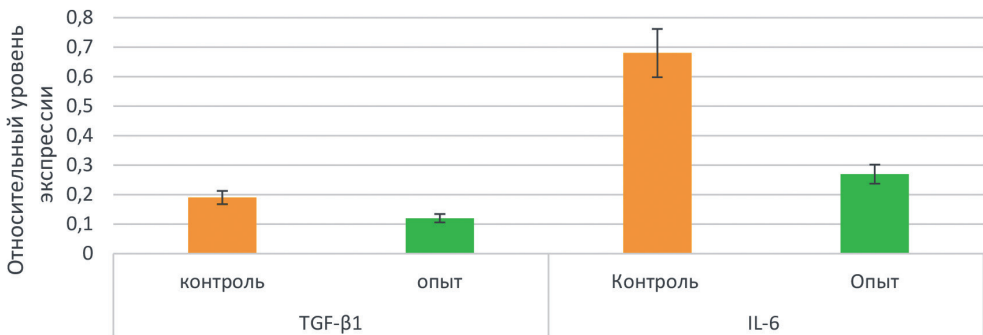


Рис. Влияние холина битартрата на уровень экспрессии генов интерлейкинов, связанных с гепатобилиарной системой, у поросят в послеотъемный период.

Fig. Effect of choline bitartrate on the expression level of interleukin genes associated with the hepatobiliary system in piglets in the post-weaning period.

Таблица 3. Биохимический профиль крови у поросят ($M \pm m$, $n=5$)

Table 3. Biochemical blood profile in piglets ($M \pm m$, $n=5$)

Группы	ХО, ммоль/л	ХЛПВП, ммоль/л	ХЛПНП, ммоль/л	ХЛПОНП, ммоль/л	АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л
Контроль	1,96±0,03	0,98±0,10	0,71±0,09	0,27±0,04	14,2±1,9	21,1±5,1
Опыт	1,79±0,04*	0,94±0,05	0,70±0,02	0,15±0,03*	13,3±2,3	17,7±4,6

Примечания: ХО – холестерол общий, ммоль/л; ХЛПВП – холестерол липопротеидов высокой плотности, ммоль/л; ХЛПНП – холестерол липопротеидов низкой плотности, ммоль/л; * – $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента при сравнении с контролем.

Notes: ХО – total cholesterol, mmol/l; ХЛПВП – high-density lipoprotein cholesterol, mmol/l; ХЛПНП – low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l; ХЛПОНП – very-low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l; * – $p < 0.05$ by Student's t-test compared to the control.

в клетках печени *in vitro* — соответственно, при воспалении происходит активное замещение ткани на collagen.

Анализ данных по биохимическим показателям АЛТ и АСТ не выявил достоверных изменений в опытных и контрольных группах (табл. 3).

Применение холина битартрата обеспечивает снижение уровня общего холестерина в крови на 8,7% по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе, а также происходит изменение в процентном соотношении липопротеидов различной плотности. Так, доля липопротеидов высокой плотности составляет 52% от совокупного холестерина в опытной

группе, в контрольной данный показатель равен 50%. Также зафиксировано снижение липопротеидов очень низкой плотности на 44,4%, что свидетельствует о высоком антиатерогенном эффекте холина битартрата.

Заключение

Применение холина битартрата способствует достоверному снижению экспрессии генов трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1) и провоспалительного интерлейкина 6 (IL-6), а также обеспечивает достоверное снижение общего холестерина, и в пропорциональном соотношении увеличивается концентрация ЛПВП, что является классическим антиатерогенным фактором.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сгибнева А.И. Дефицит холина в организме, клинические проявления и отдаленные последствия. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;1:66–71. [Deficit holina v organizme, klinicheskie proyavleniya i otdalennye posledstviya [Choline deficiency in the body, clinical manifestations and long-term consequences]. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;1:66–71. (In Russian)]. DOI: 10.26442/26586630.2022.1.201510.
2. Каркищенко В.Н., Дуля М.С., Агельдинов Р.А., Люблинский С.Л., Каркищенко Н.Н. Липосомированная форма экстракта препуциальной железы кабарги — новое средство адаптогенного действия. *Биомедицина*. 2019;15(4):34–45. [Karkischenko V.N., Dulya M.S., Ageldinov R.A., Lyubinskiy S.L., Karkischenko N.N. Liposomirovannaya forma ekstrakta prepucial'noj zhelezy kabargi — novoe sredstvo adaptogennogo dejstviya [A Liposomal Composition of Musc Deer Preputial Gland Extract as a New Agent of Adaptogenic Action]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2019;15(4):34–45. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-15-4-34-45.
3. Клёсов Р.А., Каркищенко Н.Н., Степанова О.И., Матвеев Е.Л. Лекарственное поражение желудочно-кишечной системы и пути ее коррекции (обзор). *Биомедицина*. 2020;16(3):14–34. [Klesov R.A., Karkischenko N.N., Stepanova O.I., Matveyenko E.L. Lekarstvennoe porazhenie gastrointestinal'noj sistemy i puti ee korrrekcii (obzor) [Drug-Induced Injury of the Gastrointestinal System and Methods for Its Correction (A Review)]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2020;16(3):14–34. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-3-14-34.
4. Annoni G., Weiner F.R., Zern M.A. Increased transforming growth factor-beta 1 gene expression in human liver disease. *J. Hepatol*. 1992;14(2-3):259–264. DOI: 10.1016/0168-8278(92)90168-o.
5. Cole L.K., Vance J.E., Vance D.E. Phosphatidylcholine biosynthesis and lipoprotein metabolism. *Biochem. Biophys. Acta*. 2012;1821(5):754–761. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.09.009.
6. Corbin K.D., Abdelmalek M.F., Spencer M.D., da Costa K.A., Galanko J.A., Sha W., Suzuki A., Guy C.D., Cardona D.M., Torquati A., Diehl A.M., Zeisel S.H. Genetic signatures in choline and l-carbon metabolism are associated with the severity of hepatic steatosis. *FASEB J*. 2013;27(4):1674–1689. DOI: 10.1096/fj.12-219097.
7. Fischer L.M., da Costa K.A., Kwock L., Stewart P.W., Lu T.S., Stabler S.P., Allen R.H., Zeisel S.H. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007;85(5):1275–1285. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1275.
8. Haukeland J.W., Damås J.K., Konopski Z., Løberg E.M., Haaland T., Goverud I., Torjesen P.A., Birkeland K., Bjørø K., Aukrust P. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J. Hepatol*. 2006;44(6):1167–1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011.
9. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-delta delta C(T)) method. *Methods*. 2001;25(4):402–408.
10. Mato J.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C. Methionine metabolism and liver disease. *Annu Rev. Nutr*. 2008;28:273–293. DOI: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155438.
11. Mehedint M.G., Zeisel S.H. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. *Curr. Opin Clin. Nutr. Metab. Care*. 2013;16(3):339–345. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283600d46.

12. Pagadala M.R., Mc Cullough A.J. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2012;16(3):487–504. DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.006.
13. Shimizu K., Onishi M., Sugata E., Sokuza Y., Mori C., Nishikawa T., Honoki K., Tsujiuchi T. Disturbance of DNA methylation patterns in the early phase of hepatocarcinogenesis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats. *Cancer Sci.* 2007;98(9):1318–1322. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00564.x.
14. Zeisel S.H. Gene response elements, genetic polymorphisms and epigenetics influence the human dietary requirement for choline. *IUBMB Life.* 2007;59(6):380–387. DOI: 10.1080/15216540701468954.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Остренко Константин Сергеевич, д.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста»;

e-mail: Ostrenkoks@gmail.com

Konstantin S. Ostrenko, Dr. Sci. (Biol.), All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition — Branch of the Federal Scientific Centre of Animal Husbandry — All-Russian Institute of Animal Husbandry named after Academician L.K. Ernst;

e-mail: Ostrenkoks@gmail.com

АНТИАНГЕДОНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ОРНИТИНА АСПАРТАТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

В.А. Приходько^{1,*}, А.С. Самарич¹, Т.М. Матузок¹, У.В. Шаркова¹, К.С. Дорошук²,
М.О. Пятченков², С.В. Оковитый¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6ж

В настоящем исследовании оценен потенциальный антидепрессивный эффект орнитина аспартата (LOLA) (3 г/кг/сут × 3 мес.) у мышей с алиментарно-токсической моделью неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (n=70). У животных с НАСГ наблюдали значимое снижение предпочтения сахарозы, отражавшее формирование пищевой ангедонии; терапия LOLA обладала значимым антиангедоническим эффектом.

Ключевые слова: орнитин, неалкогольный стеатогепатит, депрессия, гепатопротекторы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Приходько В.А., Самарич А.С., Матузок Т.М., Шаркова У.В., Дорошук К.С., Пятченков М.О., Оковитый С.В. Антиангедонический эффект орнитина аспартата при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите. *Биомедицина*. 2025;21(3):113–116. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-113-116>

Поступила 03.04.2025

Принята после доработки 19.05.2025

Опубликована 10.09.2025

ANTI-ANHEDONIC EFFECT OF ORNITHINE ASPARTATE IN EXPERIMENTAL NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Veronika A. Prikhodko^{1,*}, Aleksey S. Samarich¹, Tatyana M. Matuzok¹,
Ulyana V. Sharkova¹, Ksenia S. Doroshchuk², Mikhail O. Pyatchenkov²,
Sergey V. Okovitiy¹

¹ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Prof. Popova Str., 14A

² S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akad. Lebedeva Str., 6Zh

This study aimed to evaluate the potential antidepressant effect of ornithine aspartate (LOLA) (3 g/kg/day for 3 months) in mice with an alimentary/toxic model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) (n=70). Animals with NASH demonstrated a significantly decreased sucrose preference, which indicated the presence of food anhedonia. Treatment with LOLA provided a significant anti-anhedonic effect.

Keywords: ornithine, non-alcoholic steatohepatitis, depression, hepatoprotectors

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

For citation: Prikhodko V.A., Samarich A.S., Matuzok T.M., Sharkova U.V., Doroshchuk K.S., Pyatchenkov M.O., Okovitiy S.V. Antianhedonic Effect of Ornithine Aspartate in Experimental Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal Biomed.* 2025;21(3):113–116. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-113-116>

Submitted 03.04.2025

Revised 19.05.2025

Published 10.09.2025

Введение

Для неалкогольной (метаболически-ассоциированной) жировой болезни печени (НАЖБП) характерен широкий ряд сопутствующих нарушений и осложнений, включая аффективные расстройства. По результатам метаанализа ($n=2\,041\,752$), депрессией страдают порядка 18% пациентов с простым стеатозом и почти 41% – с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), что в несколько раз превышает распространенность в общей популяции [4]. В предшествующих работах на моделях НАСГ у мышей нами было показано наличие анксиолитической и прокогнитивной активности у гепатопротекторного средства орнитина аспартата (LOLA) [3].

Цель работы – оценка антидепрессивного эффекта LOLA у мышей с моделью НАСГ.

Материалы и методы

Эксперименты были выполнены на 70 взрослых (2 мес.) мышах-самцах линии C57BL/6 массой 18–20 г, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.) и рандомизированных на группы: 1) интакт ($n=20$); 2) контроль ($n=25$): модель НАСГ без лечения; 3) LOLA ($n=25$): НАСГ + LOLA (Гепа-Мерц®, «Мерц Фарма», Германия), 3 г/кг/сут внутрь. НАСГ моделировали при помощи высококалорийной диеты (62,5% полнорационного корма + 19,0% говяжьего жира + 10,0% D-фруктозы + 8,0% изолята соевого белка + 0,5% холестерина) и введения

0,16 мг/кг тетрахлорметана два раза в неделю внутривентриально. Через 3 мес. поведение мышей оценивали в тестах «Подвешивание за хвост» (ПХ), «Сбрызгивание раствором сахарозы» (СРС) и «Предпочтение сахарозы» (ПС) [1, 2]. Статистическую обработку данных проводили в программе Prism 10.4.1 (“GraphPad Software”, США).

Результаты и их обсуждение

По данным тестов ПХ и СРС формирование НАСГ не сопровождалось изменением поведения отчаяния или индуцированного аутогруминга, отражающего состояние мотивационно-волевого компонента [1]. В тесте ПС у мышей с НАСГ наблюдали значимое снижение коэффициента

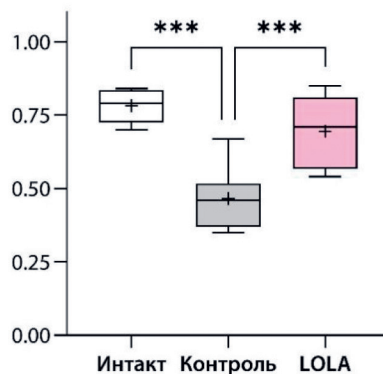


Рис. Коэффициент предпочтения сахарозы (среднее, медиана, 5–95-процентильный интервал).

Примечание: LOLA – орнитин аспартат; *** – $p < 0,001$.

Fig. Sucrose preference coefficient (mean, median, 5–95-percentile range).

Note: LOLA, ornithine aspartate; *** – $p < 0.001$.

предпочтения до $0,47 \pm 0,04$ по сравнению с $0,78 \pm 0,03$ у здоровых особей ($p < 0,001$). Такое снижение свидетельствует о формировании пищевой ангедонии, расцениваемой как признак депрессивно-подобного фенотипа у грызунов [2]. Мыши группы LOLA имели коэффициент предпочтения $0,70 \pm 0,04$, значимо превышавший таковой контроля ($p < 0,001$) (рис.).

Закключение

Алиментарно-токсический НАСГ у мышей при длительности моделирования 3 мес. сопровождался формированием пищевой ангедонии; терапия LOLA (3 г/кг/сут) оказывала значимый антиангедонический эффект. Антидепрессивная активность LOLA при патологиях печени представляет интерес для дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bouguiyoud N., Roullet F., Bronchti G., Frasnelli J., Al Ain S. Anxiety and Depression Assessments in a Mouse Model of Congenital Blindness. *Front. Neurosci.* 2022;15:807434. DOI: 10.3389/fnins.2021.807434.
2. Liu M.Y., Yin C.Y., Zhu L.J., et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. *Nat. Protoc.* 2018;13(7):1686–1698. DOI: 10.1038/s41596-018-0011-z.
3. Prikhodko V.A., Sysoev Y.I., Poveryaeva M.A., et al. Effects of empagliflozin and L-ornithine L-aspartate on behavior, cognitive functions, and physical performance in mice with experimentally induced steatohepatitis. *Bull. RSMU.* 2020;(3):49–57. DOI: 10.24075/brsmu.2020.034.
4. Xiao J., Lim L.K.E., Ng C.H., et al. Is Fatty Liver Associated With Depression? A Meta-Analysis and Systematic Review on the Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Depression and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:691696. DOI: 10.3389/fmed.2021.691696.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Приходько Вероника Александровна*, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: vaprikhodko@rambler.ru

Veronika A. Prikhodko*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: vaprikhodko@rambler.ru

Самарич Алексей Сергеевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: aleksei.samarich@pharminnotech.com

Aleksey S. Samarich, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: aleksei.samarich@pharminnotech.com

Матюзок Татьяна Максимовна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: matuzok.tatyana@pharminnotech.com

Tatyana M. Matuzok, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: matuzok.tatyana@pharminnotech.com

Шаркова Ульяна Викторовна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: sharkova.ulana@pharminnotech.com

Ulyana V. Sharkova, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: sharkova.ulana@pharminnotech.com

Дорошук Ксения Сергеевна, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
e-mail: kseniiia1001@gmail.com

Ksenia S. Doroshchuk, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: kseniiia1001@gmail.com

Пятченков Михаил Олегович, к.м.н., доц., ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
e-mail: pyatchenkovmd@yandex.ru

Mikhail O. Pyatchenkov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: pyatchenkovmd@yandex.ru

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

В.А. Пугач^{1,*}, Н.И. Волошин², П.А. Махрачев¹, М.А. Тюнин¹, Е.А. Суворова¹,
К.И. Таборская¹, В.В. Салухов²

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Минобороны России
195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

На экспериментальной модели острого респираторного дистресс-синдрома установлено, что в качестве легковоспроизводимых параметров оценки эффективности и безопасности различных схем терапии глюкокортикостероидами могут быть рекомендованы показатели жизнеспособности клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, расчетные значения индекса проницаемости аэрогематического барьера, а также другие рутинные цитологические и биохимические показатели.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, крысы, липополисахарид, глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пугач В.А., Волошин Н.И., Махрачев П.А., Тюнин М.А., Суворова Е.А., Таборская К.И., Салухов В.В. Подходы к оценке эффективности и безопасности использования глюкокортикостероидных препаратов на экспериментальной модели острого респираторного дистресс-синдрома. *Биомедицина*. 2025;21(3):117–121. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-117-121>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 11.08.2025

Опубликована 10.09.2025

APPROACHES TO EFFICACY AND SAFETY ASSESSMENT OF GLUCOCORTICOSTEROID DRUGS IN EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Victoria A. Pugach^{1,*}, Nikita I. Voloshin², Pavel A. Makhrachev¹, Mikhail A. Tyunin¹,
Eugenia A. Suvorova¹, Ksenia I. Taborskaya¹, Vladimir V. Salukhov²

¹ State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of Russia
195043, Russian Federation, Saint Petersburg, Lesoparkovaya Str., 4

² S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akad. Lebedeva Str., 6

An experimental model of acute respiratory distress syndrome was used to determine the following easily reproducible parameters for assessing the efficacy and safety of various glucocorticosteroid therapy regimens: cell viability in bronchoalveolar lavage fluid, calculated values of air-blood barrier permeability index, as well as other routine cytological and biochemical indicators.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, rats, lipopolysaccharide, glucocorticosteroids, efficacy, safety

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

For citation: Pugach V.A., Voloshin N.I., Makhachev P.A., Tyunin M.A., Suvorova E.A., Taborskaya K.I., Salukhov V.V. Approaches to Efficacy and Safety Assessment of Glucocorticosteroid Drugs in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal Biomed.* 2025;21(3):117–121. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-117-121>

Submitted 01.04.2025

Revised 11.08.2025

Published 10.09.2025

Введение

Важнейшим направлением патогенетической терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) служит применение глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). Несмотря на стремительный рост исследований, посвященных оптимизации режимов назначения ГКС, степень разработанности проблемы оценки эффективности и безопасности препаратов данной группы при ОРДС остается низкой [2]. Ввиду того что в большинстве опубликованных работ представлены разнородные выборки пациентов и отсутствует прямое сравнение эквивалентных доз ГКС при ОРДС, невозможно сделать вывод о достаточном противовоспалительном действии препаратов и оптимальном соотношении пользы/риска при их дозировании [3]. В связи с этим представляются актуальными доклинические исследования по разработке легко воспроизводимых в экспериментальной практике подходов к оценке эффективности и безопасности использования ГКС на фоне ОРДС, что и послужило целью настоящей работы.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 100 самцах нелинейных крыс массой тела 310–350 г (филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская обл.). ОРДС моделировали интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica* (“Sigma-Aldrich”, США) (n=20) в соответ-

ствии с методикой [1]. В качестве контроля использовали животных после инстилляции фосфатно-солевого буфера (n=20). Через 3 ч крысам внутримышечно вводили р-р дексаметазона в следующих режимах: в дозе 0,52 мг/кг (эквивалентно 6,0 мг/сут для человека) 1 р./сут в течение 7 сут (n=20), в дозе 1,71 мг/кг (эквивалентно 20,0 мг/сут для человека) 1 р./сут в течение 7 сут (n=20), в дозе 8,00 мг/кг (эквивалентно 93,0 мг/сут, т.е. пульс-терапии для человека) 1 р./сут в течение 3 сут (n=20). Через 7 сут у всех выживших и контрольных животных оценивали степень выраженности отека легких посредством расчета массового коэффициента органа, затем отбирали его образцы для исследования гистопатологических изменений, а также пробы бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и венозной крови. В БАЛЖ исследовали биохимические показатели, общее количество клеток (цитоз), их жизнеспособность (% живых клеток) (счетчик клеток C100, “RWD Life Science”, Китай), а также выполняли подсчет эндопульмональной цитогаммы. Пробы венозной крови использовали для выполнения клинического (анализатор BC-2800Vet, “Mindray”, Китай) и биохимического анализа (анализатор ChemWell 2910, “Awarenes Technology”, США). Статистическую обработку результатов проводили при помощи непараметрической статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

После введения липополисахарида выживаемость крыс на фоне ОРДС составила 40%, при этом массовый коэффициент легких у выживших особей был увеличен на 134% ($p<0,05$) в сравнении с контроль-

ными животными. Основными гистопатологическими паттернами ОРДС были проявления альвеолита, эмфиземы, ателектазы, тромбозы мелких сосудов и геморрагии, что соответствует результатам предыдущих исследований [1]. Введение крысам

Таблица. Показатели в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и в крови у крыс после моделирования ОРДС и введения дексаметазона в различных дозах, (Me [Q1; Q3])

Table. Parameters of bronchoalveolar lavage fluid and blood in rats after acute respiratory distress syndrome (ARDS) and administration of dexamethasone in various doses, (Me [Q1; Q3])

Показатели	Экспериментальные группы:				
	Контроль	ОРДС	ОРДС + дексаметазон (0,52 мг/кг)	ОРДС + дексаметазон (1,71 мг/кг)	ОРДС + дексаметазон (8,00 мг/кг)
Бронхоальвеолярная лаважная жидкость					
Общее количество клеток, 10^7 /мл	6,02 [4,04; 6,81]	18,06* [14,45; 24,28]	9,47# [6,92; 13,31]	9,08# [8,77; 13,25]	8,67# [6,60; 11,00]
Живые клетки, %	92,50 [89,75; 94,00]	83,50 [82,73; 85,50]	75,00* [65,00; 87,00]	70,00*# [40,50; 78,75]	55,50*#^ [43,25; 72,74]
Нейтрофилы, 10^7 /мл	1,36 [0,61; 1,93]	8,86* [7,78; 15,67]	6,05*# [3,94; 7,51]	5,98*# [5,65; 7,97]	5,81*# [3,96; 7,08]
Лимфоциты, 10^7 /мл	2,68 [2,15; 3,01]	2,53 [2,10; 4,77]	1,34*# [1,06; 2,04]	1,25*# [1,17; 1,66]	1,02*# [0,89; 1,26]
Макрофаги, 10^7 /мл	1,84 [1,31; 2,01]	2,47* [2,16; 3,54]	1,69# [1,39; 2,79]	1,42# [1,28; 2,94]	1,57# [1,23; 2,21]
Общий белок, г/л	0,59 [0,37; 0,76]	2,31* [1,80; 2,91]	1,63*# [1,22; 1,81]	2,31* [2,12; 3,16]	2,62*^ [2,10; 3,99]
Альбумин, г/л	0,20 [0,18; 0,23]	0,59* [0,39; 1,00]	0,49* [0,34; 1,08]	0,88* [0,49; 1,86]	1,37*^ [0,64; 1,86]
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	43,28 [25,65; 57,71]	203,86* [138,50; 299,04]	212,22* [177,77; 289,39]	261,83* [128,16; 277,33]	266,03* [216,36; 283,54]
Кровь					
Лейкоциты, 10^9 /л	7,25 [6,83; 8,23]	13,52* [10,81; 15,13]	7,52# [6,21; 9,88]	7,68# [6,56; 9,85]	7,34# [6,03; 9,73]
Гранулоциты, 10^9 /л	1,85 [1,63; 2,36]	8,35* [6,08; 9,36]	4,35*# [3,77; 5,21]	4,34*# [3,80; 5,37]	4,22*# [3,44; 5,16]
Лимфоциты, 10^9 /л	5,25 [4,83; 5,60]	5,38 [4,34; 5,86]	2,43*# [2,31; 3,14]	2,17*# [1,98; 3,07]	2,19*# [1,78; 2,43]
Моноциты, 10^9 /л	0,15 [0,10; 0,20]	0,29 [0,17; 0,31]	0,91*# [0,50; 1,52]	1,11*# [0,63; 1,55]	0,92*# [0,61; 1,56]
Общий белок, г/л	53,65 [45,84; 65,08]	67,07 [62,97; 70,27]	73,81*# [71,24; 76,32]	77,11*# [71,75; 81,28]	75,40*# [71,47; 78,48]
Альбумин, г/л	31,23 [30,31; 32,84]	32,02 [30,67; 32,40]	38,42*# [36,37; 40,65]	38,80*# [36,31; 43,87]	38,68*# [35,63; 42,25]
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	190,63 [121,83; 236,44]	699,59* [501,61; 1044,56]	484,61*# [271,93; 534,45]	565,00* [436,00; 626,32]	520,75* [395,96; 645,15]
Индекс проницаемости	0,010 [0,008; 0,014]	0,035* [0,023; 0,044]	0,022# [0,017; 0,025]	0,032* [0,028; 0,044]	0,033*^ [0,028; 0,050]

Примечание: * — различия статистически значимы относительно животных контрольной группы ($p<0,05$, критерий Краскела–Уоллиса); # — различия статистически значимы относительно животных после моделирования ОРДС ($p<0,05$, критерий Краскела–Уоллиса); ^ — различия статистически значимы относительно животных после моделирования ОРДС и введения минимальной дозы дексаметазона ($p<0,05$, критерий Манна–Уитни).

Note: * — differences are statistically significant relative to the control ($p<0,05$, Kruskal–Wallis test); # — differences are statistically significant relative to the ARDS group ($p<0,05$, Kruskal–Wallis test); ^ — differences are statistically significant relative to the ARDS group with minimal dose of dexamethasone administration ($p<0,05$, Mann–Whitney test).

дексаметазона в минимальной и средней дозах на фоне ОРДС увеличивало их выживаемость до 70% ($p<0,05$), а в максимальной дозе препарата — до 60% ($p<0,1$), при этом степень уменьшения массового коэффициента лёгких после введения всех доз ГКС была одинаковой и составила в среднем 28% по отношению к животным без применения терапии ($p<0,05$). Несмотря на общую направленность противовоспалительных эффектов дексаметазона после применения максимальной дозы ГКС, количество тромбозов мелких сосудов и геморрагий в лёгких было выше ($p<0,05$) в сравнении с использованием минимальной дозы препарата. В БАЛЖ на фоне ОРДС отмечали увеличение общего количества клеток (цитоза), числа нейтрофилов и макрофагов, содержания общего белка, альбумина и лактатдегидрогеназы ($p<0,05$); в крови определяли лейкоцитоз, гранулоцитоз, повышение уровня лактатдегидрогеназы, увеличение индекса проницаемости аэрогематического барьера (рассчитывали как отношение уровня общего белка в БАЛЖ к уровню этого показателя в крови) ($p<0,05$) (табл.).

После введения крысам дексаметазона во всех исследованных дозах выявляли реализацию местных и системных противовоспалительных эффектов, характерных для препаратов данной группы [2, 3]. Показателями системного катаболического действия дексаметазона у животных выступали повышение уровней общего белка

и альбумина в крови ($p<0,05$), а признаками иммуносупрессии при использовании ГКС — лимфоцитопения, уменьшение количества лимфоцитов в БАЛЖ, а также дозозависимое снижение процента живых клеток ($p<0,05$). Уменьшение проницаемости аэрогематического барьера по показателю общего белка в БАЛЖ ($p<0,05$) определяли только после введения минимальной дозы дексаметазона, что подтверждалось также расчетными значениями индекса ($p<0,05$).

Заключение

На модели ОРДС показано, что введение крысам дексаметазона в минимальной дозе, составляющей 0,52 мг/кг (эквивалентно 6,0 мг/сут для человека), не только не уступает по выраженности местных и системных противовоспалительных эффектов в сравнении с применением ГКС в высоких дозах (эквивалентных 20,0 мг/сут и пульс-терапии для человека), но и служит более безопасным режимом дозирования препарата. С учетом катаболического и иммуносупрессивного действия у ГКС определение индекса проницаемости аэрогематического барьера и жизнеспособности клеток (лейкоцитов) в БАЛЖ, а также других представленных рутинных цитологических и биохимических показателей может быть рекомендовано в качестве легковоспроизводимых параметров оценки эффективности и безопасности различных схем глюкокортикостероидной терапии на фоне экспериментального ОРДС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Пугач В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С., Левчук Е.В., Строкина Е.И., Ельцов А.А. Экспериментальная модель прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica*. *Биомедицина*. 2021;17(3):84–89. [Pugach V.A., Tyunin M.A., Ilinskiy N.S., Levchuk E.V., Strokin E.I., Eltsov A.A. Eksperimental'naya model' pryamogo ostrogo povrezhdeniya legkih u krys, vyzvannogo intratracheal'nym vvedeniem lipopolisaharida *Salmonella enterica* [An experimental model of direct acute lung injury in rats caused by intratracheal administration of lipopolysaccharide from *Salmonella enterica*]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2021;17(3):84–89. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89.
2. Jayasimhan D., Matthay M.A. Corticosteroids in adults with acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia. *BJA Educ*. 2023;23(12):456–463. DOI: 10.1016/j.bjae.2023.08.00.

3. Zhao Y., Yao Z., Xu S., Yao L., Yu Z. Glucocorticoid therapy for acute respiratory distress syndrome: Current

concepts. *Journal of intensive medicine*. 2024;4(4):417–432. DOI: 10.1016/j.joint.2024.02.002.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пугач Виктория Александровна*, к.б.н., доц.,
ФГБУ «Государственный научно-исследователь-
ский испытательный институт военной медици-
ны» Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Victoria A. Pugach*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc.
Prof., State Scientific Research Testing Institute
of Military Medicine of the Ministry of Defence
of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Волошин Никита Игоревич, к.м.н., ФГБВОУ
ВО «Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» Минобороны России;
преподаватель;
e-mail: ymeda-na@mil.ru

Nikita I. Voloshin, Cand. Sci. (Med.), S.M. Kirov
Military Medical Academy of the Ministry
of Defence of Russia;
e-mail: ymeda-na@mil.ru

Махрачев Павел Алексеевич, ФГБУ «Государ-
ственный научно-исследовательский испы-
тательный институт военной медицины»
Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Pavel A. Makhrachev, State Scientific Research
Testing Institute of Military Medicine of the Mini-
stry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Тюнин Михаил Александрович, к.м.н., ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Mikhail A. Tyunin, Cand. Sci. (Med.), State
Scientific Research Testing Institute of Mili-tary
Medicine of the Ministry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Суворова Евгения Александровна, ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Eugenia A. Suvorova, State Scientific Research
Testing Institute of Military Medicine of the Mini-
stry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Таборская Ксения Игоревна, ФГБУ «Государ-
ственный научно-исследовательский испы-
тательный институт военной медицины»
Минобороны России;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Ksenia I. Taborskaya, State Scientific Research
Testing Institute of Military Medicine of the Mini-
stry of Defence of Russia;
e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н.,
проф., ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова» Минобороны
России;
e-mail: ymeda-na@mil.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
S.M. Kirov Military Medical Academy of the Mini-
stry of Defence of Russia;
e-mail: ymeda-na@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СУММАРНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ И ДЕЙСТВИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КРАЙНЕ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ

М.Ю. Раваева

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»
295007, Российская Федерация, Республика Крым, Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

Исследование направлено на установление изменения показателей суммарной электрической активности головного мозга в условиях превентивного 10-кратного электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ-воздействия) при моделировании ишемии-реперфузии головного мозга у крыс. Показано, что превентивное КВЧ-воздействие оказывает нейропротекторный эффект, проявляющийся в увеличении суммарной электрической активности головного мозга при моделировании ишемии-реперфузии (особенно на этапах ишемии спустя 30 мин и реперфузии на 30-й мин), что соответствует параметрам улучшения организации ритмической активности нервной системы.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия головного мозга, электроэнцефалография, альфа-, бета-, дельта-, тета-ритмы, электромагнитное излучение крайне высокой частоты, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках проекта РНФ № 23-24-00332 «Тканевая микрогемодинамика: механизмы антистрессорного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения».

Для цитирования: Раваева М.Ю. Суммарная электрическая активность головного мозга крыс при моделировании ишемии-реперфузии и действии электромагнитного излучения крайне высокой частоты. *Биомедицина*. 2025;21(3):122–126. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-122-126>

Поступила 15.04.2025

Принята после доработки 16.06.2025

Опубликована 10.09.2025

TOTAL ELECTRICAL ACTIVITY OF THE RAT BRAIN IN MODELLED ISCHEMIA-REPERFUSION UNDER THE ACTION OF ULTRAHIGH-FREQUENCY ELECTROMAGNETIC RADIATION

Marina Yu. Ravaeva

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
295007, Russian Federation, Republic of Crimea, Simferopol, Academician Vernadsky Ave., 4

The author investigates changes in the indicators of the total electrical activity of the rat brain under conditions of preventive 10-fold UHF exposure during modeling of cerebral ischemia-reperfusion. Preventive UHF exposure was shown to exhibit a neuroprotective effect, manifested in an increase in the total electrical activity of the brain during modeling of ischemia-reperfusion (in particular, at the stages of ischemia after 30 min and reperfusion at the 30th min). This corresponds to the parameters of improving the organization of rhythmic activity of the nervous system.

Keywords: cerebral ischemia-reperfusion, electroencephalography, alpha, beta, delta, theta rhythms, extremely high-frequency electromagnetic radiation, rats

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

Funding: the work was carried out within the framework of the RSF project No. 23-24-00332 “Tissue microhemodynamics: mechanisms of the anti-stress action of low-intensity millimeter radiation”.

For citation: Ravaeva M.Yu. Total Electrical Activity of the Rat Brain in Modelled Ischemia-Reperfusion under the Action of Ultrahigh-Frequency Electromagnetic Radiation. *Journal Biomed.* 2025;21(3): 122–126. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-122-126>

Submitted 15.04.2025

Revised 16.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Разработка эффективных препаратов для профилактики и лечения ишемии головного мозга остается целью исследователей в этой области, но многие доклинические эффективные препараты заканчиваются клинической неудачей или имеют ограничения в своем широком применении. Поэтому назрела необходимость в поиске средств, которые были бы эффективны при развитии ишемических катастроф. Одним из таких средств может являться низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокой частоты, или миллиметрового диапазона, которое давно применяется в медицине и обладает широким спектром биологической активности.

Однако область применения данного физического фактора недостаточно исследована, и с этой целью нами предпринята попытка установить эффективность электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) при развитии ишемического повреждения головного мозга.

Цель исследования — установить изменения показателей суммарной электрической активности головного мозга в условиях превентивного 10-кратного КВЧ-воздействия при моделировании ишемии-реперфузии головного мозга у крыс.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 от 02.12.2009,

Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», Правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований и одобрено решением Этического комитета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Экспериментальные животные

Эксперимент проводился на 30 половозрелых крысах-самцах популяции линий Wistar массой 220–250 г («ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская обл.).

Дизайн исследований

Животные были разделены на 3 группы по 10 особей в каждой: 1) ложнооперированные (ЛО) — 10 животных, которым проводилось оперативное вмешательство по плану эксперимента, но наложения клипсы на общую сонную артерию не проводилось; 2) ишемия — 10 особей, перенесших смоделированную ишемическую атаку путем окклюзии левой сонной артерии; 3) КВЧ — 10 особей, которых перед моделированием ишемии (и наложением клипсы на левую общую сонную артерию) подвергали 10-кратному превентивному КВЧ-воздействию.

Моделирование ишемии осуществлялось хирургическим путем под золетил-медитиновой анестезией, с выделением с последующей окклюзией левой общей сонной

артерии с помощью накладывания клипсы (ПТО «Медтехника», Россия) на 30 мин (период ишемии). По истечении 30 мин ишемии после снятия клипсы пережатие сосуда прекращается и восстанавливается кровоток — период реперфузии.

Регистрация энцефалограммы (ЭЭГ) проводилась через 1 и 30 мин после наложения клипсы на ОСА (период ишемии), а также через 1 и 30 мин периода реперфузии. ЭЭГ регистрация осуществлялась с помощью электроэнцефалографа «Нейрософт» «Нейрон-Спектр-5» (ООО «Пакс Мед», Россия). Основными показателями при анализе ЭЭГ были: общая мощность спектра, амплитуды ритмов дельта-, тета-, альфа- и бета-диапазонов, которые регистрировались в лобных отведениях F3–A1 (справа) и F4–A2 (слева).

КВЧ-воздействие проводилось на шейно-затылочную область крыс в течение 30 мин, ежедневно, 10 сеансов в утреннее время. Технические характеристики генератора: рабочая длина волны — 7,1 мм, плотность потока мощности облучения — 12 мВт/см² с помощью аппарата облучения КВЧ «КВЧ-НД» (ООО «Научно-коммерческая фирма РЭСЛА», Россия, Декларация соответствия № РОСС RU. ME67.D00227, Рег. удостов. № ФСР 2007/00763 от 18.09.2007).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Graph Pad Prism 9.0. Оценку достоверности межгрупповых различий проводили непараметрическим критерием множественных сравнений Краскела — Уоллиса. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При ишемии происходит изменение деятельности головного мозга, что проявляется в изменении ЭЭГ-показателей. Так, на первой минуте ишемии происходило повышение амплитудных показателей ЭЭГ по сравнению с группой ЛО.

В отведении F3–A1 тета-ритм, низко- и высокочастотный бета-ритм возрастают на 21% ($p < 0,05$), 128% ($p < 0,05$), 96% ($p < 0,05$) соответственно по отношению к ложнооперированным крысам. Однако альфа-ритм, наоборот, снизился на 24% ($p < 0,05$), а дельта-ритм недостоверно увеличился. Спустя 30 мин с момента возникновения ишемии показатели в отведении F3–A1 снижаются: дельта- и альфа-ритмы — на 25% ($p < 0,05$) и 35% ($p < 0,05$) соответственно, а низко- и высокочастотные бета-ритмы увеличиваются на 168% ($p < 0,05$) и 90% ($p < 0,05$) соответственно по отношению к ЛО. При реперфузии, во время прекращения фиксации сонной артерии, активность головного мозга повышается. Так, в отведении F3–A1 дельта-ритм увеличился на 38% ($p < 0,05$), низко- и высокочастотный ритмы — на 180% ($p < 0,05$) и 315% ($p < 0,05$) соответственно, а тета- и альфа-ритмы возросли, но недостоверно по сравнению с ЛО. Спустя 30 мин после снятия клипсы показатели ЭЭГ в отведении F3–A1 возрастают в отношении к реперфузии на 1-й мин, приближаясь к исходному уровню до операции, но в сравнении с ЛО подъем показателей несущественный, и на общем фоне отмечается снижение ритмов. Так, дельта-, тета-, альфа- и высокочастотный бета-ритм снизились на 38% ($p < 0,05$), 73% ($p < 0,05$), 73% ($p < 0,05$) и 40% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с таковыми у ЛО.

В отведении F4–A2 при ишемии на 1-й мин все ритмы снижаются по отношению к ЛО: дельта-ритм — на 50% ($p < 0,05$), тета-ритм — на 39% ($p < 0,05$), альфа-ритм — на 81% ($p < 0,05$), низко- и высокочастотный тета-ритм — на 85% ($p < 0,05$) и 92% ($p < 0,05$) соответственно. Через 30 мин ишемии в отведении F4–A2 активность головного мозга снижается по отношению к ЛО: дельта-ритм уменьшается на 37% ($p < 0,05$), тета-ритм — на 59% ($p < 0,05$), альфа-ритм — на 66% ($p < 0,05$), низко- и высокочастотный бета-ритм — на 56% ($p < 0,05$)

и 59% ($p<0,05$) соответственно. При реперфузии, во время прекращения фиксации сонной артерии, активность головного мозга повышается. Так, в отведении F4–A2 показатели дельта- и тета-ритма недостоверно возрастают по сравнению с ЛО. Альфа-ритм, наоборот, снизился на 74% ($p<0,05$), а низко- и высокочастотный бета-ритм снизились недостоверно. Спустя 30 мин после снятия клипсы показатели ЭЭГ в отведении F4–A2 возрастают по отношению к реперфузии на 1-й мин, приближаясь к исходному уровню до операции, но в сравнении с ЛО. Так, тета- и альфа-ритм снизились на 57% ($p<0,05$) и 68% ($p<0,05$) соответственно. Дельта-, низко- и высокочастотный бета-ритм также снижаются, но не достоверно.

В группе животных, подвергшихся 10-кратному КВЧ-воздействию (КВЧ), большинство показателей ЭЭГ по сравнению с группой Ишемия увеличилось. Так, на всех этапах моделирования ишемии головного мозга достоверно повышаются дельта-, тета- и альфа-ритм в отведении F3–A1 по сравнению с группой Ишемия. При ишемии (1 мин) дельта-ритм увеличился на 33% ($p<0,05$), тета-ритм — на 114% ($p<0,05$), а альфа-ритм — на 147% ($p<0,05$) по отношению к группе Ишемия. Спустя 30 мин после ишемии дельта-ритм увеличился на 247% ($p<0,05$), тета-ритм — на 182%, а альфа-ритм — на 32% ($p<0,05$) по сравнению с группой Ишемия. При реперфузии данные ритмы повысились на 336% ($p<0,05$), 87% ($p<0,05$) и 125% ($p<0,05$) соответственно. А при реперфузии на 30-й мин продолжились повышаться на 429% ($p<0,05$), 309% ($p<0,05$) и 109% ($p<0,05$) соответственно по отношению к группе Ишемия.

В отведении F4–A2 дельта-, тета- и альфа-ритм увеличиваются лишь на этапах ишемии спустя 30 мин и реперфузии на 30-й мин по сравнению с группой Ишемия. Так, на 30-й мин ишемии дельта-ритм увеличился на 98% ($p<0,05$) и тета-ритм — на 73% ($p<0,05$) по отношению к группе ишемии.

А на этапе реперфузии 30-й мин дельта-ритм повышается на 210% ($p<0,05$), тета-ритм — на 126% ($p<0,05$) и альфа-ритм — на 69% ($p<0,05$) по сравнению с группой Ишемия. В обоих отведениях бета-ритм уменьшался.

Эти данные свидетельствуют о том, что КВЧ-воздействие способствует увеличению электрической активности головного мозга, особенно на этапах ишемии спустя 30 мин и реперфузии на 30-й мин, что отражает его нейропротекторный эффект.

Заключение

Как показали результаты исследования, при моделировании ишемии головного мозга у животных отмечается подавление ЭЭГ-активности в обоих отведениях. Наиболее ярко картина изменений активности головного мозга наблюдается при ишемии на 30-й мин и выражается в уменьшении суммарной активности в левом полушарии (F4–F2) головного мозга за счет уменьшения амплитуд дельта-, альфа-, тета- и бета-ритма. На начальном этапе реперфузии (1 мин) частично восстанавливается мощность дельта- и тета-ритма, однако к 30-й мин реперфузии мощности данных ритмов снижаются. Непрерывный мозговой кровоток имеет решающее значение для поддержания обязательной метаболической функции церебральных нейронов. Оклюзия этих потоков вызывает нарушение клеточной метаболической функции, и, как следствие, электрогенез нейронов значительно снижается.

Превентивное КВЧ-воздействие оказывает нейропротекторный эффект, проявляющийся в увеличении суммарной электрической активности головного мозга при моделировании ишемии-реперфузии (особенно на этапах ишемии спустя 30 мин и реперфузии на 30-й мин) по сравнению с таковыми у животных в группе Ишемия, что соответствует параметрам улучшения организации ритмической активности нервной системы.

Известно, что центральная нервная система — самая чувствительная к электромагнитным полям. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с известными. Так, анализ биоэлектрической активности головного мозга у больных с ранними формами церебрального атеросклероза показал, что после проведения КВЧ-терапии развиваются процессы синхронизации, при этом спектральная мощность медленных волн уменьшается, что указывает на нормализацию функционального состояния головного мозга человека [1]. Эти изменения коррелируют с улучшением состояния больных: повышением работоспособности, исчезновением головокружения, уменьшением головных

болей. Накопленный материал клинических наблюдений показал эффективность КВЧ-терапии у больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения, при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии [2]. Хороший терапевтический эффект получен при использовании КВЧ-пунктуры и терапии фоновым резонансным излучением при невралгии тройничного нерва, рассеянном склерозе, невротической депрессии, цефалгии сосудистого генеза [3-5].

Можно заключить, что КВЧ-воздействие является эффективным нейропротектором, улучшая организацию ритмической активности головного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Голант М.Б., Савостьянова Н.А. *Электронная техника. Сер. Электроника СВЧ*. 1989;6(420):48–53. [Golant M.B., Savostyanova N.A. *Elektronnaya tehnika. Ser. Elektronika SVCh* [Electronic equipment. Ser. Microwave Electronics]. 1989;6(420):48–53. (In Russian)].
2. Истомина И.С., Довганюк А.П., Бижек М.Х. *Тезисы докладов 7-й городской и науч.-практ. конф. «Медицинская реабилитация больных с патологией опорно-двигательной и нервной систем»*. М., 2006:247–248. [Istomina I.S., Dovganyuk A.P., Bizhek M.H. *Tezisy dokladov 7-j gorodskoj i nauch.-prakt. konf. Medicinskaya reabilitaciya bol'nyh s patologiej oporno-dvigatel'noj i nervnoj sistem* [Abstracts of the 7th city and scientific-practical conf. Medical rehabilitation of patients with pathologies of the musculoskeletal and nervous systems]. Moscow, 2006:247–248. (In Russian)].
3. Лавриненко Н.Н., Сиротенко И.В. *Информационно-волновые технологии в комплексной реабилитации пациентов в лечебных и санаторно-курортных учреждениях. Мат.-лы науч. конф.* Томск, 2004:99–100. [Lavrinenko N.N., Sirotenko I.V. *Informacionno-volnovye texnologii v kompleksnoj reabilitacii pacien-*
- tov v lechebnyh sanatorno-kurortnyh uchrezhdeniyah. Mat-ly nauch. konf. [Information-wave technologies in complex rehabilitation of patients in medical and health resort institutions. Proceedings of the scientific conference]*. Tomsk, 2004:99–100. (In Russian)].
4. Пашнин А.Г. *Миллиметровые волны в медицине и биологии: Сб. докладов 14-го Российского симпозиума с международным участием*. М., 2007:36–40. [Pashnin A.G. *Millimetrovye volny v medicine i biologii: Sb. dokladov 14-go Rossijskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem* [Millimeter waves in medicine and biology: Collection of papers from the 14th Russian Symposium with International Participation]. Moscow, 2007:36–40. (In Russian)].
5. Ронкин М.А., Бецкий О.В., Максименко И.М. *Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине: Сб. докладов международного симпозиума*. М., 1991;1:263–266. [Ronkin M.A., Betsky O.V., Maksimenko I.M. *Millimetrovye volny neteplovoj intensivnosti v medicine: Sb. dokladov mezhdunarodnogo simpoziuma* [Non-thermal millimeter waves in medicine: Collection of papers from the international symposium]. Moscow, 1991;1:263–266. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Раваева Марина Юрьевна, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
e-mail: ravaevam@yandex.ru

Marina Yu. Ravaeva, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
e-mail: ravaevam@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ *XYLARIA POLYMORPHA* (PERS.) GREV. НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

М.Ю. Раваева*, М.В. Нагорская, А.И. Сидякин, Н.И. Робу

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»
295007, Российская Федерация, Республика Крым, Симферополь, просп. Академика Вернадского, 4

Грибы *Xylaria polymorpha* продуцируют большое разнообразие вторичных метаболитов с уникальной химической структурой и разнообразной биологической активностью. Имеются сведения об антимикробных, антиоксидантных и противовоспалительных свойствах метаболитов *Xylaria polymorpha*. В настоящем исследовании показано, что экстракт полученной *in vitro* мицелиальной биомассы *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. оказывал гипотензивный эффект, который обусловлен увеличением эластических свойств магистральных артерий (прежде всего корня и восходящего отдела аорты) и улучшением функции эндотелия. Данный процесс сопровождался уменьшением энергетических затрат при сокращении сердца и увеличением функциональных резервов сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: экстракты полученной *in vitro* мицелиальной биомассы и культуральной жидкости *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev., сердечно-сосудистая система, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, вегетативный индекс Кердо, пульсовое давление, индекс Робинсона, коэффициент экономичности кровообращения, среднее динамическое давление, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Раваева М.Ю., Нагорская М.В., Сидякин А.И., Робу Н.И. Влияние биотехнологических продуктов *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. на сердечно-сосудистую систему. *Биомедицина*. 2025;21(3):127–131. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-127-131>

Поступила 15.04.2025

Принята после доработки 16.06.2025

Опубликована 10.09.2025

INFLUENCE OF *XYLARIA POLYMORPHA* (PERS.) GREV. BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Marina Yu. Ravaeva*, Mariya V. Nagorskaya, Andrey I. Sidyakin, Natalia I. Robu

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
295007, Russian Federation, Republic of Crimea, Simferopol, Academician Vernadsky Ave., 4

Xylaria polymorpha mushrooms produce a wide variety of secondary metabolites with unique chemical structures and diverse biological activities. The antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory properties of *Xylaria polymorpha* metabolites were previously reported. The present study shows that an *in vitro* obtained extract obtained from the mycelial biomass of *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. exhibits a hypotensive effect, due to an increase in the elastic properties of the main arteries (primarily the root and ascending aorta) and an improvement in endothelial function. This process is accompanied by a decrease in energy costs during cardiac contraction and an increase in the functional reserves of the cardiovascular system.

Keywords: extracts of *in vitro* preparation of mycelial biomass and culture liquid of *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev., cardiovascular system, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, Kerdo vegetative index, pulse pressure, Robinson index, circulatory efficiency coefficient, mean dynamic pressure, rats

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

For citation: Ravaeva M.Yu., Nagorskaya M.V., Sidyakin A.I., Robu N.I. Influence of *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. Biotechnological Products on the Cardiovascular System. *Journal Biomed.* 2025;21(3): 127–131. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-127-131>

Submitted 15.04.2025

Revised 16.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Грибы *Xylaria polymorpha* продуцируют большое разнообразие вторичных метаболитов с уникальной химической структурой и интересной биологической активностью. Известно, что аскомикотина продуцирует различные классы биологически активных соединений, включая аналоги цитохалазина [5], противогрибковые метаболиты мультиполиды А и В [2], антагонисты рецептора NPY Y5 ксиареналы А и В [7], ингибиторы ацетилхолинэстеразы ксилокеталы А-Е [6], ксилариамид А [6] и ксантоны [4]. Вероятно, что такой перечень биологически активных веществ определяет и разнообразие биологической активности. Антимикробные свойства экстрактов гриба *Xylaria polymorpha* делают их перспективными кандидатами для разработки новых антибиотиков для борьбы с лекарственно-устойчивыми патогенами [3]. Кроме того, антиоксидантные и противовоспалительные свойства этих соединений могут иметь потенциальное применение при лечении хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые расстройства и нейродегенеративные состояния. Однако в настоящее время работ по изучению действия экстрактов грибов *Xylaria polymorpha* на показатели сердечно-сосудистой системы не обнаружено.

Цель исследования — установить эффекты экстрактов полученной *in vitro* ми-

целиальной биомассы и культуральной жидкости *Xylaria polymorpha* на показатели сердечно-сосудистой системы (ССС) крыс.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 от 02.12.2009, Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», Правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований и одобрено решением Этического комитета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Экспериментальные животные

Эксперимент проводился на 30 половозрелых крысах-самцах популяции линий Wistar массой 220–250 г (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская обл.), прошедших карантин не менее 14 дней. Животные содержались в условиях вивария с естественным светотемновым циклом при температуре 18–22°C на подстиле на основе початков кукурузы (ООО «Зилубаг», Россия), со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму ЛБК-120 (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия).

Дизайн исследований

После предварительного отбора животных разделили на 3 группы по 10 особей

в каждой. Животные в первой группе являлись биологическим контролем, находились в обычных условиях вивария, перед исследованием им внутривенно вводили физ. р-р в объеме 0,5 мл. Животные второй группы подвергались однократному внутривенному введению экстракта экстрацеллюлярной культуральной жидкости *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. в объеме 0,5 мл. Животным третьей группы вводили экстракт полученной *in vitro* мицелиальной биомассы *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. В объеме 0,5 мл. Тестируемые экстракты были приготовлены на кафедре ботаники, физиологии растений и биотехнологий КФУ к.б.н., доц. А.И. Сидякиным.

Регистрация систолического артериального давления (САД, мм рт. ст.), диастолического артериального давления

(ДАД, мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) осуществлялась через 30 мин после внутривенного введения экстрактов культуральной жидкости (ЭКЖ) и экстрактов биомассы (ЭБМ) *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. с помощью системы неинвазивного измерения давления у мелких лабораторных животных NIBP200A (“Biopac Systems, Inc.”, США). Датчик для измерения АД (мм рт. ст.) и ЧСС (уд./мин) надевался на хвост крысы. Запись и обработка данных производилась на компьютере с помощью программы «Acq Knowledge 4.2 for MP150».

Полученные результаты использовались для расчётов следующих индексов: вегетативный индекс Кердо (ВИК = $(1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}) \times 100\%$), индекс Робинсона (ИР = $\text{ЧСС} \times \text{САД} / 100$), коэффициент экономич-

Таблица. Показатели сердечно-сосудистой системы у крыс при введении водного экстракта гриба *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev.

Table. Cardiovascular parameters of rats after administration of an aqueous extract of mushroom *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev.

Показатель	Контроль (1)	ЭКЖ (2)	ЭБМ (3)
САД, мм рт. ст.	121,9 (117,6; 128,0)	117,8 (115,7; 120,5)	113,4 (111,3; 115,6) $p_1=0,0026$
ДАД, мм рт. ст.	86,24 (81,56; 89,76)	85,06 (79,84; 87,44)	85,00 (82,96; 85,64)
ЧСС, уд./мин	337,7 (329,3; 342,9)	341,0 (329,2; 355,8)	337,8 (330,8; 342,7)
ПД, мм рт. ст.	37,27 (31,33; 38,62)	32,77 (31,02; 37,31)	29,45 (26,06; 31,50) $p_1=0,0144$
СДД, мм рт. ст.	70,63 (66,53; 73,95)	67,42 (62,96; 72,18)	70,82 (67,03; 72,19)
ВИК, усл. ед.	74,71 (72,62; 76,22)	75,18 (74,42; 75,96)	74,91 (74,78; 75,18)
ИР, усл. ед.	408,6 (379,0; 422,3)	401,9 (384,5; 420,5)	380,3 (375,7; 390,9)
КЭК, усл. ед.	12 586 (10 291; 13 070)	11169 (10467; 13177)	9921 (8864; 10693) $p_1=0,0333$

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПД — пульсовое давление; СДД — среднее динамическое давление; ВИК — вегетативный индекс Кердо; ИР — индекс Робинсона; КЭК — коэффициент экономичности кровообращения. Указана медиана (25, 75 квартили). P_{1-3} — достоверные различия показателей по сравнению с соответствующей группой животных.

Notes: САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate; ПД — pulse pressure; СДД — mean dynamic pressure; ВИК — Kerdo autonomic index; ИР — Robinson index; КЭК — circulatory efficiency coefficient. Median values (25th, 75th quartiles) are indicated. P_{1-3} — significant differences in indicators compared to the corresponding group of animals.

ности кровообращения ($KЭЖ = (САД - ДАД) \times ЧСС$), пульсовое давление ($ПД = САД - ДАД$), среднее динамическое давление ($СДД = ДАД - ПД / 3$).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Graph Pad Prizm 9.0. Оценку достоверности межгрупповых различий проводили непараметрическим критерием множественных сравнений Краскела — Уоллиса. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (25 и 75%).

Результаты и их обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что введение тестируемых водных экстрактов *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. приводило к достоверным изменениям показателей ССС (табл.). Так, через 30 мин после внутрибрюшинного введения самцам крыс ЭБМ наблюдалось снижение САД на 6,8% ($p=0,0026$) по отношению к контролю, а при введении ЭКЖ достоверных изменений не наблюдалось.

Расчет индексов функционирования ССС показал, что при введении ЭБМ *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. происходило снижение ПД на 18,8% ($p=0,0144$), КЭК — на 19% ($p=0,0333$) по сравнению с контрольной группой. При введении ЭКЖ достоверных различий по отношению к контрольной группе не наблюдалось.

Сравнительный анализ показателей функционирования ССС двух биотехноло-

гических продуктов ЭКЖ и ЭБМ *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. показал незначительное разнонаправленное действие данных экстрактов, хотя достоверных различий не выявлено (см. табл.).

Заключение

Таким образом, при введении самцам крыс экстракта, полученного *in vitro* ЭБМ *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev., наблюдалось снижение САД, ПД, КЭК, а при введении ЭКЖ *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. достоверных различий по отношению к контролю не выявлено. Можно заключить, что ЭБМ *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. оказывает гипотензивное действие, снижая САД. Вероятно, гипотензивный эффект обусловлен увеличением эластических свойств магистральных артерий (прежде всего корня и восходящего отдела аорты) и улучшением функции эндотелия (снижение ПД) [1]. Данный процесс сопровождался уменьшением энергетических затрат при сокращении сердца и увеличением функциональных резервов сердечно-сосудистой системы (снижение КЭК).

Таким образом, ЭБМ *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. является эффективным биотехнологическим продуктом, снижая тонус сосудов и увеличивая энергетические резервы ССС. Результаты настоящего исследования указывают на перспективность дальнейших исследований биологической активности экстрактов гриба *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Остроумова Т.М. Пульсовое артериальное давление и когнитивные нарушения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4317. [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M. Pulsovoye arterialnoye davleniye i kognitivnyye narusheniya [Pulse arterial pressure and cognitive impairment]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2021;26(1):4317. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4317.
- Boonphong S., Kittakoop P., Isaka M. Multiplolides A and B, New Antifungal 10-Membered Lactones from *Xylaria* m ultiplex. *Journal of Natural Products*. 2001;64(7):965–967.
- Hacioglu N., Akata I., Dulger B. Antimicrobial potential of *Xylaria polymorpha* (Pers.) Grev. *African Journal of Microbiology Research*. 2011;5(6):728–730.
- Healy P.C., Hocking A., Tran-Dinh N., Pitt J.I., Shivas R.G., Mitchell J.K., Kotiw M., Davis R.A. Xanthonones from a microfungus of the genus *Xylaria*. *Phytochemistry*. 2004;65(16):2373–2378.
- Jayasuriya H., Herath K.B., Ondeyka J.G., Polishook J.D., Bills G.F., Dombrowski A.W.,

- Springer M.S., Siciliano S., Malkowitz L., Sanchez M., Guan Z., Tiwari S., Stevenson D.W., Borris R.P., Singh S.B. Isolation and structure of antagonists of chemokine receptor (CCR5). *Journal of Natural Products*. 2004;67(6):1036–1038.
6. Lin Y., Wu X., Feng S., Jiang G., Luo J., Zhou S., Vrijmoed L.L., Jones E.B., Krohn K., Steingröver K., Zsila F. Five unique compounds: xyloketals from mangrove fungus *Xylaria* sp. from the South China Sea coast. *The Journal of Organic Chemistry*. 2001;66(19):6252–6256.
7. Smith C.J., Morin N.R., Bills G.F., Dombrowski A.W., Salituro G.M., Smith S.K., Zhao A., MacNeil D.J. Novel sesquiterpenoids from the fermentation of *Xylaria persicaria* are selective ligands for the NPY Y5 receptor. *The Journal of Organic Chemistry*. 2002;67(14):5001–5004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Раваева Марина Юрьевна*, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
e-mail: ravaevam@yandex.ru

Marina Yu. Ravaeva*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
e-mail: ravaevam@yandex.ru

Нагорская Мария Викторовна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
e-mail: zavgolnikova@mail.ru

Mariya V. Nagorskaya, V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
e-mail: zavgolnikova@mail.ru

Сидякин Андрей Иванович, к.б.н., ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
e-mail: acid2302@mail.ru

Andrey I. Sidyakin, Cand. Sci. (Biol.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
e-mail: acid2302@mail.ru

Робу Наталья Ивановна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
e-mail: robunatala@gmail.com

Natalia I. Robu, V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
e-mail: robunatala@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭКСТРАКТОВ *CORDYCEPS MILITARIS* (L.) FR.

М.Ю. Раваева*, М.В. Нагорская, А.И. Сидякин, С.А. Рассказова

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»
295007, Российская Федерация, Республика Крым, Симферополь, просп. Академика Вернадского, 4

Целью настоящего исследования явилось изучить действие экстрактов гриба *Cordyceps militaris* (L.) Fr. на показатели сердечно-сосудистой системы — систолическое и диастолическое артериальное давление. Установлено, что введение самцам крыс экстракта полученной *in vitro* мицелиальной биомассы *Cordyceps militaris* (L.) Fr. приводило к повышению артериального давления без изменения жесткости сосудистой стенки, при этом увеличивая обменно-энергетические процессы в миокарде и резервные возможности гемодинамики за счет перехода на более благоприятный, анаболический вариант метаболизма и экономный режим функционирования и расходования резервов организма.

Ключевые слова: экстракты полученной *in vitro* мицелиальной биомассы и культуральной жидкости *Cordyceps militaris* (L.) Fr., сердечно-сосудистая система, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, вегетативный индекс Кердо, пульсовое давление, индекс Робинсона, коэффициент экономичности кровообращения, среднее динамическое давление, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Раваева М.Ю., Нагорская М.В., Сидякин А.И., Рассказова С.А. Показатели сердечно-сосудистой системы при действии экстрактов *Cordyceps militaris* (L.) Fr. *Биомедицина*. 2025;21(3):132–136. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-132-136>

Поступила 15.04.2025

Принята после доработки 16.06.2025

Опубликована 10.09.2025

CARDIOVASCULAR PARAMETERS UNDER THE ACTION OF *CORDYCEPS MILITARIS* (L.) FR. EXTRACTS

Marina Yu. Ravaeva*, Mariya V. Nagorskaya, Andrey I. Sidyakin,
Svetlana A. Rasskazova

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
295007, Russian Federation, Republic of Crimea, Simferopol, Academician Vernadsky Ave., 4

The aim of this study was to investigate the effect of a *Cordyceps militaris* (L.) Fr. fungus extract on cardiovascular parameters, including systolic and diastolic blood pressure. The administration of an extract prepared *in vitro* from a mycelial biomass of *Cordyceps militaris* (L.) Fr. to male rats was found to increase blood pressure without changing the rigidity of the vascular wall. At the same time, the metabolic and energy processes in the myocardium and the reserve capacity of hemodynamics were increased due to the transition to a more favorable, anabolic variant of metabolism and an economical mode of functioning and expenditure of the body's reserves.

Keywords: *Cordyceps militaris* (L.) Fr. extracts, *in vitro* preparation, mycelial biomass and culture liquid of *Cordyceps militaris* (L.) Fr., cardiovascular system, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, Kerdo vegetative index, pulse pressure, Robinson index, circulatory efficiency coefficient, mean dynamic pressure, rats

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

For citation: Ravaeva M.Yu., Nagorskaya M.V., Sidyakin A.I., Rasskazova S.A. Cardiovascular Parameters under the Action of *Cordyceps militaris* (L.) Fr. Extracts. *Journal Biomed.* 2025;21(3):132–136. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-132-136>

Submitted 15.04.2025

Revised 16.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

В последние десятилетия интерес к грибам рода *Cordyceps* возрос из-за их высокой биологической активности. Показано, что *Cordyceps* оказывает антиоксидантное, противораковое, гиполипидемическое, противодиабетическое, омолаживающее, гипохолестеринемическое, гипотензивное, сосудорасширяющее, антидепрессивное [5] действие. Однако достоверных научных данных, подтверждающих эффективность *Cordyceps* при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, мало. Доступные в настоящее время рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) ограничены небольшими выборками с противоречивыми результатами. Так, из 19 РКИ в шести исследованиях сообщалось о брадикардии, в остальных 13 — о тахикардии.

Цель исследования — изучить действие экстрактов *Cordyceps militaris* (L.) Fr. на показатели сердечно-сосудистой системы крыс.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 от 02.12.2009, Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», Правилами лабораторной практи-

ки при проведении доклинических исследований и одобрено решением Этического комитета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Экспериментальные животные

Эксперимент проводился на 30 половозрелых крысах-самцах популяции линий Wistar массой 220–250 г (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская обл.).

Дизайн исследований

Животных разделили на 3 группы по 10 особей в каждой. Животные первой группы являлись биологическим контролем, находились в обычных условиях вивария, перед исследованием им внутривенно вводили физ. р-р в объеме 0,5 мл. Животные второй группы подвергались однократному внутривенному введению экстракта экстрацеллюлярной культуральной жидкости *Cordyceps militaris* (L.) Fr. в объеме 0,5 мл. Животным третьей группы вводили экстракт полученной *in vitro* мицелиальной биомассы *Cordyceps militaris* (L.) Fr. объемом 0,5 мл.

Регистрация систолического артериального давления (САД, мм рт. ст.), диастолического артериального давления (ДАД, мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин) осуществлялась через 30 мин после внутривенного введения экстрактов культуральной жидкости (ЭКЖ) и экстрактов биомассы (ЭБМ) *Cordyceps militaris* (L.) Fr. с помощью системы неинвазивного измерения давления у мелких лаборатор-

ных животных NIBP200A (“Biopac Systems, Inc.”, США). Датчик для измерения АД (мм рт. ст.) и ЧСС (уд./мин) надевался на хвост крысы. Запись и обработка данных производилась на компьютере с помощью программы «Acq Knowledge 4.2 for MP150».

Полученные результаты использовались для расчётов следующих индексов: вегетативный индекс Кердо (ВИК = $(1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}) \times 100\%$), индекс Робинсона (ИР = $\text{ЧСС} \times \text{САД} / 100$), коэффициент экономичности кровообращения (КЭК = $(\text{САД} -$

$\text{ДАД}) \times \text{ЧСС}$), пульсовое давление (ПД = $\text{САД} - \text{ДАД}$), среднее динамическое давление (СДД = $\text{ДАД} - \text{ПД} / 3$).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Graph Pad Prizm 9.0. Оценку достоверности межгрупповых различий проводили непараметрическим критерием множественных сравнений Краскела — Уоллиса. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (25 и 75%).

Таблица. Показатели сердечно-сосудистой системы у крыс при введении водного экстракта гриба *Cordyceps militaris* (L.) Fr.

Table. Cardiovascular parameters of rats after administration of an aqueous extract of mushroom *Cordyceps militaris* (L.) Fr.

Показатель	Контроль (1)	ЭКЖ (2)	ЭБМ (3)
САД, мм рт. ст.	121,9 (117,6; 128,0)	115,6 (114,3; 116,4) $p_3 < 0,0001$	130,9 (130,9; 132,1) $p_1 = 0,0229$ $p_2 < 0,0001$
ДАД, мм рт. ст.	86,24 (81,56; 89,76)	82,84 (81,16; 84,53) $p_3 < 0,0001$	98,38 (94,49; 100,9) $p_1 = 0,0041$ $p_2 < 0,0001$
ЧСС, уд./мин	337,7 (329,3; 342,9)	353,0 (352,1; 355,3) $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,0442$	345,5 (340,4; 349,4) $p_2 = 0,0442$
ПД, мм рт. ст.	37,27 (31,33; 38,62)	32,32 (30,93; 35,52)	33,12 (30,51; 35,55)
СДД, мм рт. ст.	70,63 (66,53; 73,95)	66,46 (62,61; 69,18) $p_3 = 0,0001$	81,88 (77,19; 83,68) $p_1 = 0,0309$ $p_2 = 0,0001$
ВИК, усл. ед.	74,71 (72,62; 76,22)	76,52 (75,80; 77,13) $p_3 < 0,0001$	71,52 (70,98; 72,71) $p_1 = 0,0287$ $p_2 < 0,0001$
ИР, усл. ед.	408,6 (379,0; 422,3)	407,9 (401,7; 413,4) $p_3 = 0,0014$	452,1 (447,6; 457,1) $p_1 = 0,0014$ $p_2 = 0,0014$
КЭК, усл. ед.	12 586 (10 291; 13 070)	11 440 (10 664; 12 745)	11 345 (10 438; 12 400)

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПД — пульсовое давление; СДД — среднее динамическое давление; ВИК — вегетативный индекс Кердо; ИР — индекс Робинсона; КЭК — коэффициент экономичности кровообращения. Указана медиана (25, 75 квартили). $P_{1,3}$ — достоверные различия показателей по сравнению с соответствующей группой животных.

Note: САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate; ПД — pulse pressure; СДД — mean dynamic pressure; ВИК — Kerdo autonomic index; ИР — Robinson index; КЭК — circulatory efficiency coefficient. Median values (25th, 75th quartiles) are indicated. $P_{1,3}$ — significant differences in indicators compared to the corresponding group of animals.

Результаты и их обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что введение тестируемых экстрактов *Cordyceps militaris* (L.) Fr. приводило к достоверным изменениям показателей сердечно-сосудистой системы (ССС) (табл.). Так, через 30 мин после внутрибрюшинного введения ЭБМ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. наблюдалось повышение САД на 7,31% ($p=0,02$), ДАД — на 14,7% ($p=0,004$), а при введении ЭКЖ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. происходило только повышение ЧСС на 5% ($p<0,0001$) по отношению к контрольной группе животных.

Расчёт индексов функционирования ССС показал, что при введении ЭБМ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. увеличилось СДД на 21,4% ($p=0,003$), ИР — на 10,2% ($p=0,001$), а ВИК снизился на 4% ($p=0,03$) по сравнению с контрольной группой.

При введении ЭКЖ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. достоверных различий расчётных показателей по отношению к контрольной группе не наблюдалось.

Таким образом, при введении ЭБМ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. наблюдалось повышение САД, ДАД, СДД, ИР и снижение ВИК, а при введении ЭКЖ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. — повышение ЧСС. Сравнительный анализ эффективности ЭКЖ и ЭБМ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. показал более выраженное действие ЭБМ, о чем свидетельствуют достоверные различия (см. табл.), что, вероятно, обусловлено различной концентрацией биологически активных веществ в экстрактах.

Заключение

Таким образом, ЭБМ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. оказывает выраженный эффект на ССС. Об этом свидетельствует не только повышение САД и ДАД, но и повышение СДД. Увеличение СДД свидетельствует об ослаблении функции ССС организма. Однако незначительное снижение ПД свидетельствует о сохранении баланса тонурегулирующих систем, сохранении адекватного снабжения кислородом миокарда [1]. Снижение ВИК свидетельствует о сдвиге в сторону доминирования парасимпатического компонента регуляции и переходе на более благоприятный, анаболический вариант метаболизма и экономный режим функционирования и расходования резервов организма [2].

Об энергетических процессах в ССС при введении ЭБМ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. можно судить по динамике ИР и КЭК [3, 4]. Повышение ИР свидетельствует о росте сократительной функции сердца и улучшении состояния всей системы кровообращения. Значительное уменьшение КЭК свидетельствует об уменьшении энергетических затрат при сокращении сердца и расходовании функциональных резервов ССС.

Таким образом, введение самцам крыс ЭБМ *Cordyceps militaris* (L.) Fr. повышает артериальное давление без изменения жёсткости сосудистой стенки, увеличивая обменно-энергетические процессы в миокарде и резервные возможности гемодинамики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокашева Е.Н., Гребенникова И.В. Земскова В.А., Болотских В.И. Быстрая оценка показателей сердечно-сосудистой системы с помощью кардиореспираторных индексов. *Успехи современной биологии*. 2023;143(2):144–150. [Mokasheva E.N., Grebennikova I.V. Zemskova V.A., Bolotskikh V.I. Bystraya ocenka pokazatelej serdechno-sosudistoj sistemy s pomoshhyu kardiorespiratornyh indeksov [Rapid assessment of cardiovascular system parameters using cardiorespiratory indices]. *Uspekhi sovremennoj biologii* [Advances in modern biology]. 2023;143(2):144–150. (In Russian)].
2. Новожилов Г.Н., Давыдов О.В., Мазуров К.В. Вегетативный индекс Кердо как показатель первого приспособления к условиям жаркого климата. *Военно-медицинский журнал*. 1969;(8):68. [Novozhilov G.N., Davydov O.V., Mazurov K.V. Vegetativnyy indeks Kerdo kak pokazatel pervogo prispobleniya k usloviyam zharkogo klimata [Kerdo's vegetative index as an indicator of the first adaptation

- to hot climate conditions]. *Voyenno-meditsinsky zhurnal* [Military Medical Journal]. 1969;(8):68. (In Russian)].
3. *Общая и возрастная физиология*. Рук-во к лабораторным занятиям (уч. пособ. для биологических специальностей педагогических институтов). Гуминский А.А., Леонтьева Н.Н., Маринова К.В. М.: Просвещение, 1990:239. [Obshchaya i vozrastnaya fiziologiya. Ruk-vo k laboratornym zanyatiyam (uch. posob. dlya biologicheskikh spetsialnostei pedagogicheskikh institutov)] [General and age-specific physiology: Guide to laboratory classes (a teaching aid for biological specialties of pedagogical institutes). Guminsky A.A., Leontyeva N.N., Marinova K.V. Moscow: Prosveshchenie Publ., 1990:239. (In Russian)].
4. Юсупова Н.З., Лядова И.В., Хайруллина Л.Р., Фролова О.А. Оценка функционального состояния организма работников общественного питания. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023;17(2):98–104. [Yusupova N.Z., Lyadova I.V., Khairullina L.R., Frolova O.A. Otsenka funktsionalnogo sostoyaniya organizma rabotnikov obshchestvennogo pitaniya [Assessment of the functional state of the organism of public catering workers]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye* [Journal of New Medical Technologies. Electronic edition]. 2023;17(2):98–104. (In Russian)].
5. Das G., Shin H.-S., Leyva-Gómez G., Prado-Audelo M.L.D., Cortes H., Singh Y.D., Panda M.K., Mishra A.P., Nigam M., Saklani S., Chaturi P.K., Martorell M., Cruz-Martins N., Sharma V., Garg N., Sharma R., Patra J.K. Cordyceps spp.: A Review on Its Immune-Stimulatory and Other Biological Potentials. *Front. Pharmacol.* 2021;11:602364. DOI: 10.3389/fphar.2020.602364.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Раваева Марина Юрьевна*, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
e-mail: ravaevam@yandex.ru

Marina Yu. Ravaeva*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
e-mail: ravaevam@yandex.ru

Нагорская Мария Викторовна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
e-mail: zaygolnikova@mail.ru

Mariya V. Nagorskaya, V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
e-mail: zaygolnikova@mail.ru

Сидякин Андрей Иванович, к.б.н., ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
e-mail: acid2302@mail.ru

Andrey I. Sidyakin, Cand. Sci. (Biol.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
e-mail: acid2302@mail.ru

Рассказова Светлана Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
e-mail: V.Darin7@yandex.ru

Svetlana A. Rasskazova, V.I. Vernadsky Crimean Federal University;
e-mail: V.Darin7@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОГО КООРДИНАЦИОННОГО ПОЛИМЕРА, МОДИФИЦИРОВАННОГО ОКСИДАМИ ЖЕЛЕЗА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, НА ПАРАМЕТРЫ ГОМЕОСТАЗА СЫВОРОТКИ КРОВИ И АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ

Н.С. Тропская^{1,2,*}, Е.В. Клычникова¹, Н.В. Боровкова¹, А.К. Евсеев¹,
И.В. Горончаровская¹, М.В. Сторожева¹, Е.Н. Бородин¹, Л.С. Бондаренко^{1,2},
А.А. Кочетова¹, О.В. Разбицкая¹, Р.К. Баймуратова³,
Г.И. Джардималиева³, К.А. Кыдралиева²

¹ ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
129090, Российская Федерация, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

² ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»
125993, Российская Федерация, Москва, Волоколамское ш., 4

³ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики
и медицинской химии РАН»
142432, Российская Федерация, Московская обл., Черноголовка, пр-кт Академика Семенова, 1

Эксперименты выполнены на 35 крысах-самцах Wistar. Металлоорганический координационный полимер, модифицированный оксидом железа и аскорбиновой кислотой (композит), вводили внутрижелудочно здоровым крысам в дозах 25 и 50 мг/кг. Установлено, что при внутрижелудочном введении композита в дозах 25 и 50 мг/кг наблюдается значительное преходящее увеличение концентрации сывороточного железа, что не приводит к нарушению гомеостаза про/антиоксидантов у здоровых животных. Внутрижелудочное введение композита в дозе 25 мг/кг, но не 50 мг/кг, приводит к накоплению в периферической крови лимфоцитов в поздней стадии апоптоза.

Ключевые слова: металлоорганический координационный полимер, наночастицы оксидов железа, аскорбиновая кислота, анти/прооксидантная активность, апоптоз

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-73-10222.

Для цитирования: Тропская Н.С., Клычникова Е.В., Боровкова Н.В., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Сторожева М.В., Бородин Е.Н., Бондаренко Л.С., Кочетова А.А., Разбицкая О.В., Баймуратова Р.К., Джардималиева Г.И., Кыдралиева К.А. Влияние различных доз внутрижелудочного введения металлоорганического координационного полимера, модифицированного оксидами железа и аскорбиновой кислотой, на параметры гомеостаза сыворотки крови и апоптоз лимфоцитов. *Биомедицина*. 2025;21(3):137–143. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-137-143>

Поступила 14.04.2025

Принята после доработки 06.06.2025

Опубликована 10.09.2025

EFFECT OF DIFFERENT DOSES OF INTRAGASTRIC ADMINISTRATION OF A METAL-ORGANIC COORDINATION POLYMER MODIFIED WITH IRON OXIDES AND ASCORBIC ACID ON SERUM HOMEOSTASIS PARAMETERS AND LYMPHOCYTE APOPTOSIS

Nataliya S. Tropkaya^{1,2,*}, Elena V. Klychnikova¹, Natal'ya V. Borovkova¹,
Anatoly K. Evseev¹, Irina V. Goroncharovskaya¹, Mayya V. Storozheva¹,
Yevgeniya N. Borodina¹, Lyubov S. Bondarenko^{1,2}, Alena A. Kochetova¹,
Olga V. Razbitskaya¹, Roza K. Baymuratova³,
Gulzhian I. Dzhardimalieva^{2,3}, Kamilia A. Kydralieva²

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department
129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Sq., 3

² Moscow Aviation Institute (National Research University)
125993, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe Highway, 4

³ Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry
of the Russian Academy of Sciences
142432, Russian Federation, Moscow Region, Chernogolovka, Acad. Semenov Ave., 1

Experiments were performed using 35 male Wistar rats. A metal-organic coordination polymer modified with iron oxide and ascorbic acid (composite) was administered intragastrically to healthy rats at doses of 25 and 50 mg/kg. The intragastric administration of the preparation under study at doses of 25 and 50 mg/kg was found to lead to a significant transient increase in serum iron concentration, while not leading to disruption of pro/antioxidant homeostasis in healthy animals. The intragastric administration of the preparation at a dose of 25 mg/kg, not 50 mg/kg, leads to the accumulation of lymphocytes in the peripheral blood at the late stage of apoptosis.

Keywords: metal-organic coordination polymer, iron oxide nanoparticles, ascorbic acid, anti/prooxidant activity, apoptosis

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

Funding: the research was carried out with financial support from the Russian Science Foundation, grant No. 22-73-10222.

For citation: Tropkaya N.S., Klychnikova E.V., Borovkova N.V., Evseev A.K., Goroncharovskaya I.V., Storozheva M.V., Borodina Y.N., Bondarenko L.S., Kochetova A. A., Razbitskaya O.V., Baymuratova R.K., Dzhardimalieva G.I., Kydralieva K.A. Effect of Different Doses of Intragastric Administration of a Metal-Organic Coordination Polymer Modified with Iron Oxides and Ascorbic Acid on Serum Homeostasis Parameters and Lymphocyte Apoptosis. *Journal Biomed.* 2025;21(3):137–143. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-137-143>

Submitted 14.04.2025

Revised 06.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Современные тенденции перехода к персонализированной и таргетной терапии способствуют поиску новых точек воздействия в условиях организма. При этом уровень развития технологии позволяет

синтезировать препараты, являющиеся не только фармакологически активными по отношению к определенной системе организма, но обладающие дополнительными физико-химическими свойствами, например возможностью адресной доставки [3].

Ранее нами было проведено исследование внутривенного введения у здоровых животных композита MIL-88B [1], представляющего собой трёхмерный пористый металлоорганический координационный полимер, состоящий из 1,4-бензолдикарбоновой кислоты и октаэдрических трёхъядерных кластеров Fe ($\text{Fe}_3\text{-}\mu_3\text{-оксо}$) и имеющий вакантные координационные центры, доступные для молекул перекиси водорода, который был модифицирован аскорбиновой кислотой (АК) для ускорения окислительно-восстановительного цикла $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ и оксидом железа, в частности магнетитом Fe_3O_4 , для возможности в дальнейшем магнитного нацеливания. Поскольку исследования на здоровых животных не выявили влияния на гомеостаз прооксидантов/антиоксидантов при внутривенном введении, что может быть связано с влиянием значения pH крови [2], было предложено исследовать поведение препарата при другом способе введения.

Цель работы — оценить влияние различных доз внутрижелудочного введения металлоорганического координационного полимера (композита), модифицированного оксидами железа и аскорбиновой кислотой, на параметры гомеостаза сыворотки крови и апоптоз лимфоцитов.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 35 крысах-самцах популяции линий Wistar массой тела 200–220 г в возрасте 2 мес. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Все животные содержались в лаборатории в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 20–24°C и влажности 45–65%, с режимом освещенности с 8.00 до 20.00 — свет, с 20.00 до 8.00 — сумеречное освещение. Доступ к корму и воде до начала экспериментов был свободным.

Крысы ($n=35$) были разделены на 5 групп: 1-я — контрольная (интактные крысы, $n=7$), 2-я ($n=7$) и 3-я опытные ($n=7$) — внутрижелудочное (в/ж) введение композита в дозе 25 мг/кг (взятие крови через 3 и 24 ч после введения композита), 4-я ($n=7$) и 5-я опытные ($n=7$) — в/ж введение композита в дозе 50 мг/кг (взятие крови через 3 и 24 ч после введения композита).

Композит предварительно гомогенизировали в деионизированной воде в УЗ-бане при 30 кГц в течение 3 мин при 37°C. Затем растворяли в 1 мл физ. р-ра и вводили животным в/ж через зонд. Крыс опытных групп через 3 и 24 ч после в/ж введения препарата, а также крыс интактной группы выводили из эксперимента летальной дозой наркоза. Кровь для дальнейшего анализа забирали из каудальной вены. Были оценены параметры антиоксидантной/прооксидантной систем, обмена железа, а также раннего и позднего апоптоза лимфоцитов периферической крови.

Электрохимический анализ окислительно-восстановительных свойств сыворотки крови включал в себя измерение потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ) и вольтамперметрическое определение общей антиоксидантной емкости сыворотки крови, выраженной количеством электричества Q [1]. В сыворотке крови флуориметрическим методом определяли малоновый диальдегид (МДА) как маркер перекисного окисления липидов. Состояние антиоксидантной системы оценивали по показателю общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови, которую измеряли спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU 2700 (“Beckman Coulter”, США) с использованием набора реактивов TAS kit (“Randox”, Великобритания). Для оценки обмена железа в сыворотке крови определяли трансферрин и ферритин методом иммунотурбидиметрии, уровень железа

— колориметрическим фотометрическим способом на указанном биохимическом анализаторе с применением реактивов фирмы-производителя. Апоптоз лимфоцитов крови определяли на проточном цитометре FC500 (“Beckman Coulter”, США) с помощью реактивов Annexin-VPE/7AAD. Методика определения апоптоза лимфоцитов описана ранее в работе [1]. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0 (“StatSoft Inc.”, США). Данные представлялись в виде медианы и процентилей. Для статистического анализа использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сравнительная оценка показателей крови при внутрижелудочном введении композита в различных дозах в разные сроки на-

блюдения у здоровых животных опытных и интактной групп представлена в таблице.

При исследовании влияния композита на баланс прооксидантов и антиоксидантов было обнаружено, что применение композита в дозе 25 мг/кг приводило через 3 ч к разнонаправленному эффекту, выражающемуся в увеличении ОАА ($p < 0,05$) и величины ПРЦ ($p < 0,05$). В эти сроки отмечали снижение количества лимфоцитов на ранней стадии апоптоза ($p < 0,05$) и повышение концентрации уже погибших лимфоцитов (поздний апоптоз) (почти в 10 раз, $p < 0,05$). Также было зафиксировано увеличение концентрации железа ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению уровня ферритина. Через 24 ч концентрация погибших лимфоцитов (поздний апоптоз) продолжила возрастать, при этом значения других показателей имели тенденцию к достижению значений контрольной группы.

Таблица. Показатели крови при внутрижелудочном введении композита в различных дозах в разные сроки наблюдения у здоровых животных

Table. Blood parameters during intragastric administration of the preparation in various doses at different observation periods in healthy animals

Параметры	Группы				
	контроль (интактная)	опытная, 25 мг/кг (3 ч)	опытная, 25 мг/кг (24 ч)	опытная, 50 мг/кг (3 ч)	опытная, 50 мг/кг (24 ч)
ПРЦ, мВ	-34,9 (-36,1; -30,6)	-15,7* (-22,5; -9,9)	-23,0* (-27,7; -11,3)	-14,6* (-15,4; -8,1)	9,2* (-1,7; 17,6)
Q, мкКл	9,8 (9,1; 10,6)	9,8 (9,2; 9,8)	8,2 (7,6; 8,9)	7,7 (6,3; 11,1)	6,4* (5,6; 6,6)
Ранний апоптоз лимфоцитов, %	3,6 (2,5; 4,3)	2,7* (2,0; 4,0)	3,7 (2,4; 5,6)	3,3 (2,6; 3,6)	2,5 (2,3; 2,7)
Поздний апоптоз лимфоцитов, %	0,04 (0,01; 0,11)	0,39* (0,24; 0,60)	0,61* (0,43; 0,73)	0,09 (0,05; 0,21)	0,01 (0,01; 0,06)
МДА, мкмоль/л	6,2 (5,8; 6,9)	5,6 (5,4; 5,8)	6,9 (6,1; 7,1)	7,4 (7,0; 7,5)	6,3 (5,9; 6,6)
ОАА, ммоль/л	1,43 (1,41; 1,46)	1,55* (1,51; 1,57)	1,48 (1,35; 1,52)	1,58* (1,54; 1,61)	1,57* (1,57; 1,59)
Железо, ммоль	20,3 (15,0; 26,5)	65,0* (59,5; 70,5)	17,4 (11,6; 25,8)	75,6* (73,3; 78,8)	28,9 (21,5; 37,7)
Ферритин, г/л	146,0 (118,0; 171,3)	167,1 (147,8; 228,3)	146,9 (119,3; 178,0)	140,4 (127,0; 188,8)	222,4 (159,5; 267,7)
Трансферрин, мкг/л	1,68 (1,63; 1,71)	1,65 (1,61; 1,70)	1,74 (1,64; 1,81)	1,68 (1,64; 1,70)	1,68 (1,63; 1,70)

Примечание: * — отличия опытных групп от контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$; непараметрический критерий Манна — Уитни).

Note: * — differences between the experimental groups and control group are statistically significant ($p < 0.05$; non-parametric Mann — Whitney test).

При применении композита в дозе 50 мг/кг через 3 ч в сыворотке крови наблюдали тенденцию к увеличению МДА, снижению Q и, аналогично дозе 25 мг/кг, отмечен разнонаправленный эффект, выражающийся в статистически значимом увеличении ОАА ($p < 0,05$) и величины ПРЦ ($p < 0,05$). Концентрации лимфоцитов на ранней и поздней стадиях апоптоза статистически не отличились от значений контрольной группы. При анализе параметров обмена железа было показано увеличение концентрации железа ($p < 0,05$). Через 24 ч продолжали наблюдать снижение Q ($p < 0,05$), рост ПРЦ ($p < 0,05$), увеличение ОАА ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено снижение концентрации железа ($p < 0,05$) и тенденция к росту уровня ферритина.

Таким образом, через 3 ч после внутрижелудочного введения композита в дозах 25 и 50 мг/кг наблюдается значительное увеличение концентрации сывороточного железа, что может запускать реакцию Фентона и, как следствие, усиление свободнорадикальных процессов. Однако у здоровых животных в ответ на это усиление происходит активация антиоксидантной системы защиты организма, которая компенсирует избыток активных радикалов, что в итоге балансирует систему про- и антиоксидан-

тов. Внутрижелудочное введение крысам композита в дозе 25 мг/кг сопровождается нарушением элиминации погибших лимфоцитов из венозной крови, что проявляется накоплением AnnexinV⁺/7AAD⁺ клеток. При этом содержание клеток в позднем апоптозе уже через 3 ч увеличивается в 10 раз, а через 24 ч — в 15 раз по сравнению с физиологической нормой. Большая доза препарата (50 мг/кг) не приводит к изменению содержания апоптотических клеток в венозной крови крыс. Этот эффект может быть связан с более продуктивным включением компенсаторных механизмов, направленных на выведение погибших клеток из кровотока, или с нарушением активации клеток иммунной системы, что приводит к блоку индукции апоптоза.

Выводы

1. При внутрижелудочном введении композита в дозах 25 и 50 мг/кг наблюдается значительное преходящее увеличение концентрации сывороточного железа, что не приводит к нарушению гомеостаза про/антиоксидантов у здоровых животных.
2. Внутрижелудочное введение композита в дозе 25 мг/кг, но не 50 мг/кг, приводит к накоплению в периферической крови лимфоцитов в поздней стадии апоптоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Тропская Н.С., Клычникова Е.В., Боровкова Н.В., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Сторожева М.В., Бородин Е.Н., Кочетова А.А., Бондаренко Л.С., Баймуратова Р.К., Джардималиева Г.И., Кыдралиева К.А. Исследование *in vivo* анти-/прооксидантной активности металлоорганического координационного полимера, модифицированного оксидами железа и аскорбиновой кислотой. *Биомедицина*. 2024;20(3):114–120. [Tropshkaya N.S., Klychnikova E.V., Borovkova N.V., Evseev A.K., Goroncharovskaya I.V., Storozheva M.V., Borodina E.N., Kochetova A.A., Bondarenko L.S., Bajmuratova R.K., Dzhardimalieva G.I., Kydralieva K.A. Issledovanie *in vivo* anti/prooksidantnoy aktivnosti metalloorganicheskogo koordinatsionnogo polimera, modifitsirovannogo oksidami zheleza i askorbinovoy kislotoj] *In vivo* Study of the Anti/Prooxidant Activity of a Metal-Organic Coordination Polymer Modified with Iron Oxides and Ascorbic Acid]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2024;20(3):114–120. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-3-114-120.
2. Bondarenko L., Baimuratova R., Reindl M., Zach V., Dzeranov A., Pankratov D., Kydralieva K., Dzhardimalieva G., Kolb D., Wagner F.E., Schwaminger S.P. Dramatic change in the properties of magnetite-modified MOF particles depending on the synthesis approach. *Heliyon*. 2024;10(6):e27640. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27640.
3. Moorthy M.S., Oh Y., Bharathiraja S., Manivasagan P., Rajarathinam T., Jang B., Phan T.T.V., Jang H., Oh J. Synthesis of amine-polyglycidol functionalised Fe₃O₄@SiO₂ nanocomposites for magnetic hyperthermia, pH-responsive drug delivery, and bioimaging applications. *RSC Adv*. 2016;6(11):110444–110453. DOI: 10.1039/C6RA23470D.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тропская Наталия Сергеевна*, д.б.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Nataliya S. Tropskaya*, Dr. Sci. (Biol.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department, Moscow Aviation Institute (National Research University);
e-mail: ntropskaya@mail.ru

Клычникова Елена Валерьевна, к.м.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: klychnikovaev@mail.ru

Elena V. Klychnikova, Cand. Sci. (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: klychnikovaev@mail.ru

Боровкова Наталья Валерьевна, д.м.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: BorovkovaNV@sklif.mos.ru

Natal'ya V. Borovkova, Dr. Sci. (Med.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: BorovkovaNV@sklif.mos.ru

Евсеев Анатолий Константинович, д.х.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: anatolevseev@gmail.com

Anatoly K. Evseev, Dr. Sci. (Chem.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: anatolevseev@gmail.com

Горончаровская Ирина Викторовна, к.х.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: goririna22@gmail.com

Irina V. Goroncharovskaya, Cand. Sci. (Chem.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: goririna22@gmail.com

Сторожева Майя Викторовна, ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: mayya.storozheva@yandex.ru

Mayya V. Storozheva, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: mayya.storozheva@yandex.ru

Бородина Евгения Никитична, ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: januaria@list.ru

Yevgeniya N. Borodina, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: januaria@list.ru

Бондаренко Любовь Сергеевна, к.х.н., ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;
e-mail: ls.bondarenko92@gmail.com

Lyubov S. Bondarenko, Cand. Sci. (Chem.), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department, Moscow Aviation Institute (National Research University);
e-mail: ls.bondarenko92@gmail.com

Кочетова Алена Алексеевна, ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: KochetovaAA@sklif.mos.ru

Alena A. Kochetova, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: KochetovaAA@sklif.mos.ru

Разбицкая Ольга Вячеславовна, ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
e-mail: ovr1131@mail.ru

Olga V. Razbitskaya, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Care Department;
e-mail: ovr1131@mail.ru

Баймуратова Роза Курмангалиевна, к.х.н., ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» РАН;
e-mail: roz_baz@mail.ru

Roza K. Baimuratova, Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: roz_baz@mail.ru

Джардималиева Гульжан Искаковна, д.х.н., ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» РАН;
e-mail: dzhardim@icp.ac.ru

Gulzhian I. Dzhardimalieva, Dr. Sci. (Chem.), Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medical Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: dzhardim@icp.ac.ru

Кыдралиева Камиля Асылбековна, д.х.н., ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»;
e-mail: kydralievaka@mai.ru

Kamilia A. Kydraliev, Dr. Sci. (Chem.), Moscow Aviation Institute (National Research University);
e-mail: kydralievaka@mai.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЛИЯНИЕ ЛИГАНДОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА С β -АМИЛОИДНЫМ ПЕПТИДОМ

М.П. Шевелёва, Е.И. Дерюшева, Е.Л. Немашкалова, А.А. Вологжанникова,
В.А. Растрыгина, А.С. Казаков, С.Е. Пермяков, Е.А. Литус*

Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ
«Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., г.о. Серпухов, Пушкино, ул. Институтская, 7

Нарушение баланса между продукцией и выведением β -амилоидного пептида (А β) из центральной нервной системы (ЦНС) является ключевым звеном в патогенезе болезни Альцгеймера (БА). Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), являясь депо А β в периферическом кровотоке, способствует выведению А β из ЦНС. ЧСА переносит множество лигандов, потенциально способных оказывать влияние на взаимодействие ЧСА-А β . Аналогично это взаимодействие могут модулировать лиганды А β . В своей работе мы изучили влияние ряда низкомолекулярных лигандов ЧСА, а также некоторых регуляторных нейровоспалительных белков со сродством к А β на взаимодействие ЧСА с мономерной формой А β . Найденные нами *in vitro* эффекты согласуются с клиническими данными и данными, полученными на животных моделях, что демонстрирует применимость нашего подхода при поиске новых соединений для терапии и профилактики БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, β -амилоидный пептид, человеческий сывороточный альбумин, белок-лигандные взаимодействия, белки S100

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 20-74-10072.

Для цитирования: Шевелёва М.П., Дерюшева Е.И., Немашкалова Е.Л., Вологжанникова А.А., Растрыгина В.А., Казаков А.С., Пермяков С.Е., Литус Е.А. Влияние лигандов на формирование комплекса человеческого сывороточного альбумина с β -амилоидным пептидом. *Биомедицина*. 2025;21(3): 144–148. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-144-148>

Поступила 15.04.2025

Принята после доработки 15.07.2025

Опубликована 10.09.2025

LIGAND EFFECTS ON THE FORMATION OF HUMAN SERUM ALBUMIN COMPLEX WITH β -AMYLOID PEPTIDE

Marina P. Shevelyova, Evgeniya I. Deryusheva, Ekaterina L. Nemashkalova,
Alisa A. Vologzhannikova, Victoria A. Rastrygina, Alexey S. Kazakov,
Sergei E. Permyakov, Ekaterina A. Litus*

Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research
of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Serpukhov Urban District, Pushchino, Institutskaya Str., 7

The imbalance between the production and clearance of β -amyloid peptide (A β) from the central nervous system (CNS) is a key factor in pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Human serum albumin (HSA), as a depot of A β in the peripheral blood, favors clearance of A β from the CNS. HSA carries a variety

of ligands that have the potential to affect the HSA-A β interaction. Similarly, this interaction can be modulated by A β ligands. In our work, we studied the influence of a number of low-molecular-weight ligands of HSA, as well as some regulatory neuroinflammatory proteins with affinity for A β , on HSA interaction with monomeric form of A β . The established *in vitro* effects are consistent with clinical data and those obtained in animal models, demonstrating the applicability of our approach in developing new compounds for AD treatment and prevention.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid peptide, human serum albumin, protein-ligand interactions, S100 proteins

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

Funding: the research was funded by the Russian Science Foundation grant No. 20-74-10072.

For citation: Shevelyova M.P., Deryusheva E.I., Nemashkalova E.L., Vologzhannikova A.A., Rastrygina V.A., Kazakov A.S., Permyakov S.E., Litus E.A. Ligand Effects on the Formation of Human Serum Albumin Complex with β -Amyloid Peptide. *Journal Biomed.* 2025;21(3):144–148. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-144-148>

Submitted 15.04.2025

Revised 15.07.2025

Published 10.09.2025

Введение

β -Амилоидный пептид (А β) является одним из ключевых участников патогенеза болезни Альцгеймера (БА). Нарушение равновесия между его продукцией и выведением в центральной нервной системе (ЦНС) ведет к накоплению токсичных олигомерных форм и амилоидных отложений А β , что запускает процессы воспаления и нейродегенерации, приводя к развитию клинической картины, характерной для БА. До недавнего времени в медицинской практике отсутствовали лекарственные препараты, способные эффективно препятствовать развитию этой патологии. В 2021 г. появились первые препараты моноклональных антител, нацеленных на отложения А β , способные стабилизировать когнитивный статус пациентов с диагнозом БА (по данным The Alzheimer's Association). Альтернативный терапевтический подход нацелен на депо А β — человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) [1]. Замена собственного альбумина пациента на очищенный препарат ЧСА во время процедуры плазмафереза способствует выведению А β из ЦНС и стабилизирует когнитивный статус пациентов с БА [1]. ЧСА связывает

в кровотоке большое количество лигандов, которые потенциально способны влиять на его сродство к А β . В свою очередь, лиганды А β также могут модулировать формирование комплекса ЧСА-А β . Изучение влияния лигандов ЧСА и А β на их взаимодействие важно для дополнения наших знаний о метаболизме А β и для поиска новых подходов к лечению БА.

Материалы и методы

В ходе исследований были использованы препараты рекомбинантного человеческого А β 40/А β 42 и рекомбинантных белков S100A8 и S100A9 человека, полученные в *E. coli* [9]. Взаимодействие А β 40/А β 42 с ЧСА в присутствии серотонина / ибупрофена / преднизона / мефенамовой кислоты / жирных кислот исследовали методом спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса с использованием системы Bio-Rad ProteOn™ XPR36 [4, 6–8]. Влияние белков S100A8 и S100A9 на взаимодействие А β -ЧСА изучали методом биослойной интерферометрии (БСИ) (система Octet QKe, ForteBio) [9]. В обоих случаях в качестве лиганда выступал А β , а в качестве анализата — ЧСА.

Таблица. Влияние низкомолекулярных лигандов ЧСА на величину KD комплекса ЧСА- $A\beta$, а также литературные данные по связи лигандов ЧСА с метаболизмом $A\beta$

Table. Effect of low-molecular-weight HSA ligands on the KD of the HSA- $A\beta$ complex and literature data on the relationship between HSA ligands and $A\beta$ metabolism

Название лиганда	Влияние на K_D комплекса ЧСА- $A\beta$	Клинические данные (КД) и данные, полученные на животных моделях (ДЖМ)
Арахидоновая кислота	Снижение в 2,5 раза [7]	Снижает содержание амилоидных отложений (ДЖМ) [5]
Линолевая кислота	Снижение в 2 раза [7]	Способствует выведению $A\beta$ из ЦНС (ДЖМ) [3]
Ибупрофен	Снижение в 3–5 раз [6]	Снижает риск развития БА у возрастных пациентов [10]
Серотонин	Снижение в 7–17 раз [8]	Прием ингибиторов обратного захвата серотонина снижает содержание амилоидных отложений (ДЖМ и КД) [2]
Преднизон	Снижение в 13 раз [4]	Снижение уровня $A\beta$ в цереброспинальной жидкости у пациентов без деменции, принимающих преднизолон (структурно схож с преднизоном) [11]
Мефенамовая кислота	Увеличение в 3–4 раза [4]	Нет данных

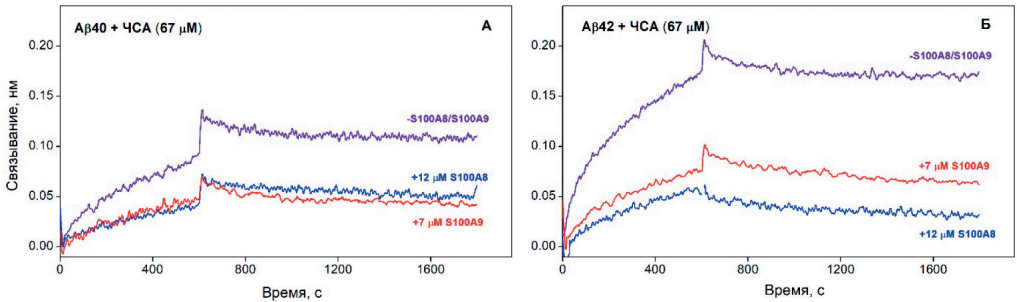


Рис. Кинетика взаимодействия ЧСА с мономерной формой $A\beta$ 40 (А) / $A\beta$ 42 (Б) в отсутствие (фиолетовая кривая) или в присутствии S100A8 (синяя кривая) / S100A9 (красная кривая) при 25°C, согласно методу БСИ [9].

Fig. Kinetics of the HSA interaction with the monomeric form of $A\beta$ 40 (A) / $A\beta$ 42 (B) in the absence (purple curve) or in the presence of S100A8 (blue curve) / S100A9 (red curve) at 25°C, according to the bio-layer interferometry (BLI) [9].

Результаты исследований

Такие низкомолекулярные лиганды ЧСА, как ибупрофен, серотонин, преднизон, линолевая и арахидоновая кислоты, усиливали сродство ЧСА к $A\beta$ [4, 6–8]. Самый выраженный эффект обнаружен для серотонина: в его присутствии величина равновесной константы диссоциации комплекса ЧСА- $A\beta$ (KD) снижалась в 7–17 раз [8]. К лигандам, снижающим сродство ЧСА к $A\beta$, относится мефенамовая кислота [4]. Согласно литературным данным, большинство исследованных лигандов ЧСА оказывают влияние на метаболизм $A\beta$ в условиях *in vivo* (табл.).

Провоспалительные регуляторные белки S100A8 и S100A9 препятствуют фор-

мированию комплекса ЧСА- $A\beta$ за счёт прямого взаимодействия данных белков с $A\beta$ [9]. На рисунке представлены сенсограммы БСИ для взаимодействия ЧСА- $A\beta$ в присутствии/отсутствии S100A8/S100A9.

Заключение

Показан потенциал усиления взаимодействия ЧСА- $A\beta$ с помощью низкомолекулярных лигандов ЧСА, что может быть использовано для разработки новых подходов к лечению БА. Конкуренция за $A\beta$ между ЧСА и S100A8/S100A9 может препятствовать депонированию $A\beta$ альбумином в провоспалительных условиях при БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Boada M., Lopez O.L., Olazaran J., Nunez L., Pfeffer M., Paricio M., Lorites J., Pinol-Ripoll G., Gamez J.E., Anaya F., et al. A randomized, controlled clinical trial of plasma exchange with albumin replacement for Alzheimer's disease: Primary results of the AMBAR Study. *Alzheimers Dement.* 2020;16:1412–1425.
2. Cirrito J.R., Disabato B.M., Restivo J.L., Verges D.K., Goebel W.D., Sathyan A., Hayreh D., D'Angelo G., Benzinger T., Yoon H., Kim J., Morris J.C., Mintun M.A., Sheline Y.I. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad. Sci. USA.* 2011;108(36):14968–14973.
3. Cole G.M., Ma Q.-L., Teter B., Jones M., Frautschy S.A. Dietary linoleic acid differentially influences brain fads activities increasing an n-6 metabolite that inhibits inflammation and promotes amyloid- β clearance. *Alzheimer's & Dementia.* 2017;13:P982–P982.
4. Deryusheva E.I., Shevelyova M.P., Rastrygina V.A., Nemashkalova E.L., Vologzhannikova A.A., Machulin A.V., Nazipova A.A., Permyakova M.E., Permyakov S.E., Litus E.A. In Search for Low-Molecular-Weight Ligands of Human Serum Albumin That Affect Its Affinity for Monomeric Amyloid β Peptide. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(9):4975.
5. Hosono T., Nishitsuji K., Nakamura T., Jung C.G., Kontani M., Tokuda H., Kawashima H., Kiso Y., Suzuki T., Michikawa M. Arachidonic acid diet attenuates brain A β deposition in Tg2576 mice. *Brain Res.* 2015;1613:92–99.
6. Litus E.A., Kazakov A.S., Deryusheva E.I., Nemashkalova E.L., Shevelyova M.P., Machulin A.V., Nazipova A.A., Permyakova M.E., Uversky V.N., Permyakov S.E. Ibuprofen Favors Binding of Amyloid- β Peptide to Its Depot, Serum Albumin. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(11):6168.
7. Litus E.A., Kazakov A.S., Sokolov A.S., Nemashkalova E.L., Galushko E.I., Dzhus U.F., Marchenkov V.V., Galzitskaya O.V., Permyakov E.A., Permyakov S.E. The binding of monomeric amyloid β peptide to serum albumin is affected by major plasma unsaturated fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;510(2):248–253.
8. Litus E.A., Kazakov A.S., Deryusheva E.I., Nemashkalova E.L., Shevelyova M.P., Nazipova A.A., Permyakova M.E., Raznikova E.V., Uversky V.N., Permyakov S.E. Serotonin Promotes Serum Albumin Interaction with the Monomeric Amyloid β Peptide. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5896.
9. Litus E.A., Shevelyova M.P., Vologzhannikova A.A., Deryusheva E.I., Machulin A.V., Nemashkalova E.L., Permyakova M.E., Sokolov A.S., Alikova V.D., Uversky V.N., Permyakov S.E. Binding of Pro-Inflammatory Proteins S100A8 or S100A9 to Amyloid- β Peptide Suppresses Its Fibrillation. *Biomolecules.* 2025;15(3):431.
10. Rivers-Auty J., Mather A.E., Peters R., Lawrence C.B., Brough D. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Anti-inflammatories in Alzheimer's disease—potential therapy or spurious correlate? *Brain Communications.* 2020;2(2):fcaa109.
11. Tokuda T., Oide T., Tamaoka A., Ishii K., Matsuno S., Ikeda S. Prednisolone (30–60 mg/day) for diseases other than AD decreases amyloid beta-peptides in CSF. *Neurology.* 2002;58(9):1415–1418.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шевелёва Марина Петровна*, к.х.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: marina.shevelyova@gmail.com

Дерюшева Евгения Игоревна, к.ф.-м.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Немашкалова Екатерина Леонидовна, к.б.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: elnemashkalova@gmail.com

Marina P. Shevelyova*, Cand. Sci. (Chem.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: marina.shevelyova@gmail.com

Evgeniya I. Deryusheva, Cand. Sci. (Phis.-Math.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Ekaterina L. Nemashkalova, Cand. Sci. (Biol.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: elnemashkalova@gmail.com

Вологжанникова Алиса Андреевна, к.б.н.,
Институт биологического приборостроения
ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: lisiks.av@gmail.com

Alisa A. Vologzhannikova, Cand. Sci. (Biol.),
Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: lisiks.av@gmail.com

Растрьгина Виктория Александровна,
Институт биологического приборостроения
ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: certusfides@gmail.com

Victoria A. Rastrygina, Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: certusfides@gmail.com

Казаков Алексей Сергеевич, к.б.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: fenixfly@yandex.ru

Alexey S. Kazakov, Cand. Sci. (Biol.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: fenixfly@yandex.ru

Пермяков Сергей Евгеньевич, к.ф.-м.н.,
Институт биологического приборостроения
ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: permyakov.s@gmail.com

Sergei E. Permyakov, Cand. Sci. (Phis.-Math.),
Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: permyakov.s@gmail.com

Литус Екатерина Андреевна*, к.м.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: ecalitus@gmail.com

Ekaterina A. Litus*, Cand. Sci. (Med.), Institute for Biological Instrumentation of the Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: ecalitus@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Лабораторкорм

*Более десяти лет коллектив нашей организации обеспечивает высококачественным **комбикормом для лабораторных животных** научные медицинские и учебные учреждения России.*

Реализуем:

- ✓ Оборудование для вивариев (клетки-стеллажи и др.);
- ✓ Подстилочный материал из древесной стружки;
- ✓ Зерно: пшеница, овес, ячмень,
- ✓ Премиксы.

НАШИ КОРМА
полнорационные,
сбалансированные по
аминокислотному составу,
минералам и витаминам



Доставка в любой регион России

Наш адрес: Москва, 2-й Вязовский проезд, д. 16, стр. 10

ООО «Лабораторкорм»

Телефоны: (495) 972-99-72, 972-16-87, 220-01-23

www.laboratorkorm.ru



ФГБУН НЦБМТ ФМБА России принял участие в VI Форуме социальных инноваций регионов, проходившем 11–13 сентября 2025 года в парке «Зарядье» (Москва), а также в 7-м Съезде врачей неотложной помощи, проходившем 18–19 сентября 2025 года в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ (Москва).

На Съезде сотрудниками НЦБМТ ФМБА России был представлен доклад на тему «Биомоделирование острого воспаления лёгких и ОРДС на мышах линии C57BL6/Y: эффект Лейтрагина® на транскрипцию сиртуинов и провоспалительных цитокинов» (авторы: Огнева Н.С., Петрова Н.В., Нестеров М.С., Леднёва Н.А., Алимкина О.В., Фокин Ю.В., Помыткин И.А., Каркищенко В.Н.).

Мы благодарны организаторам Форума — Совету Федерации Федерального Собрания Российской Федерации и Правительству Москвы, а также организаторам Съезда — Научно-исследовательскому институту скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы и Министерству здравоохранения Российской Федерации. Желаем всем творческих успехов, здоровья и счастья!

