

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

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

БИОМЕДИЦИНА

SCIENTIFIC JOURNAL

JOURNAL BIOMED

Том (Vol.)
21
2025

4





Уважаемые авторы, коллеги, дорогие друзья!

Сердечно поздравляем всех с Новым годом и Рождеством!

Традиционно подводя итоги года, хотим особо отметить значимые результаты и достижения. Число наших статей и авторов неизменно растёт: по данным РИНЦ, в 2024 году количество работ увеличилось с 200 до 246 по сравнению с предыдущим годом, а новых публикующихся в «Биомедицине» специалистов прибавилось на 7%. Двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ повысился на 15%.

Наш журнал соответствует категории К1 Высшей Аттестационной Комиссии, а в «белом списке журналов» мы отнесены ко второму уровню.

Также хотим представить читателям нашего нового члена редакционного совета, доктора биологических наук, профессора Тропскую Наталию Сергеевну.

Напоминаем, что подписка на «Биомедицину» осуществляется онлайн через каталоги «Пресса России» и «Пресса по подписке» (подписной индекс 57995). Всем публикациям неизменно присваиваются индивидуальные префиксы DOI, что упрощает их поиск в интернет-пространстве и цитирование литературных источников. Полнотекстовые версии статей размещаются на официальном сайте журнала journal.scbmt.ru, на сайте ФГБУН НЦБМТ ФМБА России scbmt.ru и цитируются в РИНЦ.

Благодарим и выражаем огромную признательность членам редакционного совета и приглашаемым рецензентам за активное сотрудничество и многолетний труд, обеспечивающий неизменное повышение качества публикаций.

Всем друзьям нашего журнала желаем мира, здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов!

*Редакция научного журнала «Биомедицина»,
заместитель главного редактора,
д.м.н., проф. В.Н. Каркищенко*

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
ФМБА России»

БИОМЕДИЦИНА

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2005 г.
4 выпуска в год

2025, Том 21, № 4

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. 4

БИОМЕДИЦИНА

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. РАМН 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)

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. (Пущино, 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)

Тропская Наталия Сергеевна, д.б.н., проф. (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:	10.12.2025

JOURNAL BIOMED

Biomeditsina

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 Vlakhov, 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)

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)

Nataliya S. Tropskaya, Dr. Sci. (Biol.), Prof. (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

Biomeditrina

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:	10.12.2025

■ ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ЖИВОТНЫХ-БИОМОДЕЛЕЙ

**Н.Н. Каркищенко, А.Г. Берзина, Н.В. Петрова, Е.С. Глотова, Д.В. Петров,
С.Б. Курашев, М.А. Савина**

О преимуществах гуманизированных трансгенных мышей при оценке
гуморального иммунного ответа и экстраполяции на человека 12

Д.В. Попов, О.И. Скобель, Д.Э. Высоцкий, Г.Ю. Косовский

Последствия редактирования *lepr* у кролика (*Oryctolagus cuniculus*) 22

■ МЕТОДЫ И ТЕХНОЛОГИИ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин, Е.Б. Шустов

Картирование психоэмоциональных состояний животных
и действия психотропных средств по параметрам ультразвуковой вокализации 27

И.Б. Алчинова, М.В. Полякова, Ф.А. Садовников

Изменение параметров системы крови
при моделировании длительной гипокинезии на мышах 39

Н.В. Белова, К.С. Остренко, Е.М. Колоскова

Влияние холина битартрата на микробиоту кишечника поросят 44

Е.Ю. Данилова, Н.Н. Ерощенко, О.Л. Морозова, А.Н. Ставрианиди

Исследование матричного эффекта при метаболомном анализе маркеров
хронической болезни почек в моче методом гидрофильтрной хроматографии
с масс-спектрометрическим детектированием 49

Е.М. Колоскова, В.А. Езерский, К.С. Остренко, Н.В. Белова

Вакцинация рекомбинантным модифицированным миостатином
индуцирует аутоиммунный ответ к миостатину у телят 54

И.И. Коробейникова, Н.А. Каратыгин, М.А. Цыганова,

Я.А. Венерина, Т.Д. Джебраилова

Влияние оптической стимуляции на сенсомоторную деятельность человека
в зависимости от уровня тревожности 59

Т.А. Кудряшов, М.В. Трунилина, В.В. Быков, А.С. Соколов, Ю.С. Лаптева

Разнообразие L-метионин сульфоксимин ацетилтрансфераз
из клинически значимых видов бактерий рода *Enterobacter* 63

А.К. Лапенко, Л.Н. Комарова

Исследование метаболической активности и морфологических свойств
клеточных сфераидов, полученных из фибробластов человека 67

А.А. Небежев, И.В. Решетов

Разработка новых композитных материалов
для реконструкции лицевого скелета после онкологических операций 73

А.В. Савотченко, П.А. Галенко-Ярошевский, Е.Н. Чуян Синаптическая эффективность нейронных сетей гиппокампа в условиях блокады нейраминидазы	77
■ БИОТЕХНОЛОГИИ В БИОМЕДИЦИНЕ	
Т.И. Алюшина, А.С. Венедиктов Определение желчных кислот в сыворотке крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения	82
Н.Н. Ерощенко, Е.Ю. Данилова, Ж.В. Самсонова, Н.Ю. Саушкин, С.А. Лебедева Стабильность омега-3 жирных кислот в сухих пятнах крови на стекловолоконных носителях и оценка омега-3 индекса на основе регрессии	86
■ РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ	
Е.А. Иванова, С.К. Мамонова, Л.Г. Колик Подходы к моделированию паклитаксел-индукцированной периферической нейропатии у крыс и мышей	91
В.И. Инокентьевая, М.А. Грудень, О.А. Соловьева, Н.П. Михайлова, А.М. Ратмиров, З.И. Сторожева Биомоделирование воспалительно-амлоидного каскада как основы развития болезни Альцгеймера у старых мышей C57BL/6J	96
■ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОМЕДИЦИНЕ	
Т.А. Белякова, О.М. Розанова, Е.Н. Смирнова, Н.С. Стрельникова Опыт радиобиологических исследований на терапевтическом пучке ионов углерода ускорительного комплекса У-70	101
А-В.В. Василевская, О.Н. Антосюк, В.В. Костенко, А.А. Ермошин Изменение генотоксических свойств этопозида при совместном применении с экстрактами трутовых грибов	105
А.К. Вербицкая, О.Н. Антосюк, Е.А. Шарова Генетическая активность экстрактов представителей рода <i>Salvia</i>	110
Е.И. Дериушева, В.Д. Аликова, Е.А. Литус, А.А. Долганов, В.В. Доценко, М.П. Шевелёва Анализ моделей комплексов мономерной и протофибрillярной форм β -амилоидного пептида с новым представителем класса азотсодержащих гетероциклов	114
Д.А. Ксенофонтов, Е.А. Мурадян, А.А. Ксенофонтова Модифицированный стресс-протекторный эффект гидроксизина у цыплят-бройлеров при высокой плотности посадки	119
И.В. Кутын Эндокринные механизмы адаптогенного действия аскорбата лития в период гестации	125

М.В. Мельникова, Е.Б. Шустов, Е.Г. Батоцыренова, Л.Г. Кубарская, А.А. Бондаренко, А.В. Бельская	
Эффективность лиофилизата гонад морского ежа <i>Strongylocentrotus droebachiensis</i> при воздействии неблагоприятных факторов	129
Р.И. Нурасов, В.В. Костенко, Н.Б. Барапанова, М.Л. Пономарева	
Разработка новых подходов к оценке биофортифицированной окрашенной пшеницы как безопасного сырья для производства продуктов функционального питания	134
В.М. Павлов, А.Ю. Федотова, Я.А. Андреев, И.А. Дьяченко	
Влияние ингибитора TRPV1-каналов на физиологические показатели мышей ICR на фоне хронического стресса	138
О.А. Соловьева, Н.П. Михайлова, М.А. Грудень, В.В. Шерстнев, З.И. Сторожева	
Пассивное избегание у взрослых и стареющих самцов мышей C57BL/6 после интраназального введения α -синуклеина	143
А.В. Холина	
Перспективы использования кислородно-гелиевой смеси для профилактики и восстановления функций после ишемии головного мозга	148
■ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ	
Е.П. Муртазина, Е.С. Галушка, О.И. Ермакова	
Комплекс для эмпирического изучения нейрофизиологических механизмов социальных взаимодействий испытуемых в диадах	153

■ GENETICS AND EPIGENETICS OF ANIMAL BIOMODELS**Nikolay N. Karkischenko, Asya G. Berzina, Natalia V. Petrova, Elena S. Glotova,****Dmitry V. Petrov, Sergej B. Kurashev, Mariya A. Savina**

On the Advantages of Humanized Transgenic Mice

in Assessing Humoral Immune Response and Extrapolation to Humans. 12

Dmitry V. Popov, Olga I. Skobel, Denis E. Vysotskii, Gleb Yu. KosovskyEffects of *lepr* Editing in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) 22**■ METHODS AND TECHNOLOGIES OF BIOMEDICAL RESEARCH****Nikolay N. Karkischenko, Yuriy V. Fokin, Evgeny B. Shustov**

Mapping the Psychoemotional State of Animals

and Effects of Psychotropic Drugs Based on Ultrasonic Vocalization Parameters 27

Irina B. Alchinova, Margarita V. Polyakova, Fedor A. Sadovnikov

Changes in Blood System Parameters in Mouse Modeling of Long-Term Hypokinesia 39

Nadezhda V. Belova, Konstantin S. Ostrenko, Elena M. Koloskova

Effect of Choline Bitartrate on the Intestinal Microbiota of Piglets 44

Elena Yu. Danilova, Nikolay N. Eroschenko, Olga L. Morozova, Andrey N. Stavrianidi

Study of Matrix Effect in Metabolomic Analysis of Urinary Markers

of Chronic Kidney Disease by Hydrophilic Interaction Chromatography

Tandem Mass Spectrometry 49

Elena M. Koloskova, Vadim A. Ezerskiy, Konstantin S. Ostrenko, Nadezhda V. Belova

Vaccination with Recombinant Modified Myostatin Induces

an Autoimmune Response to Myostatin in Calves 54

Irina I. Korobeynikova, Nikolay A. Karatygin, Margarita A. Tsyganova,**Yana A. Venerina, Tamara D. Dzhebrailova**

Effect of Optical Stimulation on Human Sensorimotor Activity Depending

on the Level of Anxiety 59

Timofey A. Kudryashov, Maria V. Trunilina, Vyacheslav V. Bykov,**Andrey S. Sokolov, Yulia S. Lapteva**

Diversity of L-methionine Sulfoximine Acetyltransferases

from Clinically Important Bacterial Species of the *Enterobacter* Genus 63**Alina K. Lapenko, Ludmila N. Komarova**

Investigation of Metabolic and Morphometric Dynamics of Human Fibroblast Spheroids 67

Alim A. Nebezhev, Igor V. Reshetov

Development of New Composite Materials

for Facial Skeleton Reconstruction After Oncologic Surgery 73

Alina V. Savotchenko, Pavel A. Galenko-Yaroshevsky, Elena N. Chuyan

Synaptic Efficacy of Hippocampal Neuronal Networks Due to Neuraminidase Inhibition 77

■ BIOTECHNOLOGIES IN BIOMEDICINE**Tatyana I. Alushina, Anton S. Venedikov**

- Selective Separation of Bile Acids by High-Resolution High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry 82

Nikolay N. Eroshchenko, Elena Y. Danilova, Jeanne V. Samsonova,**Nikolay Yu. Saushkin, Svetlana A. Lebedeva**

- Stability of Omega-3 Fatty Acids in Dried Blood Spots on Fiberglass Media and Regression-Based Estimation of Omega-3 Index 86

■ RELEVANT AND ALTERNATIVE BIOMODELING**Elena A. Ivanova, Svetlana K. Mamonova, Larisa G. Kolik**

- Modeling Approaches for Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Rats and Mice 91

Victoria I. Inokenteva, Marina A. Gruden, Olga A. Solovieva,**Nataliya P. Mikhailova, Alexander M. Ratmirov, Zinaida I. Storozheva**

- Biomodeling the Inflammatory Amyloid Cascade as the Basis of Alzheimer's Disease in Old C57BL/6J Mice 96

■ NON-CLINICAL RESEARCH IN BIOMEDICINE**Tatiana A. Belyakova, Olga M. Rozanova, Elena N. Smirnova, Natalia S. Strelnikova**

- Experience of Carbon Ion Radiotherapy Using a U-70 Accelerator Complex 101

Angelika-Vladilena V. Vasilevskaya, Olga N. Antosyuk,**Victoria V. Kostenko, Alexandr A. Ermoshin**

- Changes in the Genotoxic Properties of Etoposide when Combined with Polypore Fungus Extracts 105

Anastasia K. Verbitskaya, Olga N. Antosyuk, Elena A. Sharova

- Genetic Activity of Extracts of Genus *Salvia* Representatives 110

Evgeniya I. Deryusheva, Valeria D. Alikova, Ekaterina A. Litus,**Aleksey A. Dolganov, Viktor V. Dotsenko, Marina P. Shevel'yova**

- Analysis of Models of Monomeric and Protomeric Forms of β -amyloid Peptide in Combination with a New Representative of Nitrogen-Containing Heterocycles 114

Dmitriy A. Ksenofontov, Ekaterina A. Muradyan, Anzhelika A. Ksenofontova

- Modified Stress-Protective Effect of Hydroxyzine in Broiler Chickens at High Stocking Density 119

Ivan V. Kytin

- Endocrine Mechanisms of the Adaptogenic Action of Lithium Ascorbate During Gestation 125

Margarita V. Melnikova, Evgeny B. Shustov, Ekaterina G. Batotsyrenova**Larisa G. Kubarskaya, Anastasiya A. Bondarenko, Alisa V. Belskaya**

- Efficacy of Lyophilisate of Sea Urchin *Strongylocentrotus droebachiensis* under the Influence of Adverse Factors 129

Rifat I. Nurasov, Victoria V. Kostenko, Natalia B. Baranova, Mira L. Ponomareva Development of New Approaches to the Evaluation of Biofortified Colored Wheat as a Safe Raw Material for Functional Food Products	134
Vladimir M. Pavlov, Anastasia Yu. Fedotova, Yaroslav A. Andreev, Igor A. Dyachenko Effect of TRPV1 Channel Inhibitor on Physiological Parameters of ICR Mice under Chronic Stress	138
Olga A. Solovieva, Nataliya P. Mikhaylova, Marina A. Gruden, Vladimir V. Sherstnev, Zinaida I. Storozheva Passive Avoidance in Adult and Middle-Aged Male C57BL/6 Mice after Intranasal α -Synuclein Administration	143
Arina V. Kholina Prospects for Using Oxygen–Helium Mixtures for Prevention and Restoration of Functions after Cerebral Ischemia	148
■ BIOMEDICAL TECHNOLOGIES IN CLINICAL RESEARCH	
Elena P. Murtazina, Ekaterina S. Galushka, Olga I. Ermakova Facility for Empirical Study of Neurophysiological Mechanisms of Social Interactions Between Subjects in Dyads	153



О ПРЕИМУЩСТВАХ ГУМАНИЗИРОВАННЫХ ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ ПРИ ОЦЕНКЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА И ЭКСТРАПОЛЯЦИИ НА ЧЕЛОВЕКА

Н.Н. Каркищенко, А.Г. Берзина*, Н.В. Петрова, Е.С. Глотова, Д.В. Петров,
С.Б. Курашев, М.А. Савина

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

Трансгенные гуманизированные мыши активно используются учеными разных стран в биомедицинских исследованиях при разработке новых вакцин и фармпрепаратов. В ФГБУН НЦБМТ ФМБА России был создан ряд линий гуманизированных мышей-биомоделей с интегрированным комплексом HLA (Human Leukocyte Antigen). Нами был проведен сравнительный анализ гуморального иммунного ответа у мышей трансгенной линии HLA-A*0201 и мышей исходной линии (гибриды F(1) CBA/lac × C57BL/6) к вводимому антигену — гемоцианину улитки (KLH). Благодаря прижизненному забору крови у животных экспериментальных групп удалось проследить динамику иммунного ответа на протяжении 4-х недель. Титры специфических антител к KLH в группе гуманизированных мышей линии HLA-A*0201 были значительно выше, чем у мышей исходной линии, и достигли максимума (1:51200) к концу эксперимента. Динамика, отражающая рост синтеза антител в результате повторного введения антигена, имеет сходную закономерность с развитием вторичного иммунного ответа у человека.

Ключевые слова: гемоцианин улитки, гуманизированные мыши, гуморальный иммунный ответ, иммуноферментный анализ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каркищенко Н.Н., Берзина А.Г., Петрова Н.В., Глотова Е.С., Петров Д.В., Курашев С.Б., Савина М.А. О преимуществах гуманизированных трансгенных мышей при оценке гуморального иммунного ответа и экстраполяции на человека. *Биомедицина*. 2025;21(4):12–21. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-12-21>

Поступила 08.09.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

ON THE ADVANTAGES OF HUMANIZED TRANSGENIC MICE IN ASSESSING HUMORAL IMMUNE RESPONSE AND EXTRAPOLATION TO HUMANS

Nikolay N. Karkischenko, Asya G. Berzina*, Natalia V. Petrova, Elena S. Glotova,
Dmitry V. Petrov, Sergej B. Kurashev, Mariya A. Savina

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

Transgenic humanized mice are widely used in biomedical research for the development of new vaccines and pharmaceutical products. Specialists of the Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia have created a number of humanized mouse lines, including biomodels with an integrated human leukocyte antigen (HLA) complex. In this paper, we report a com-

parative analysis of the humoral immune response in mice of the HLA-A*0201 transgenic line and mice of the original line (CBA/lac × C57BL/6), F(1) hybrids) to the injected antigen – snail hemocyanin (KLH). By carrying out *in vivo* blood sampling from the animals of the experimental groups, the dynamics of the immune response over a period of four weeks was recorded. The titers of specific antibodies to KLH in the group of humanized mice of the HLA-A*0201 line were significantly higher than those of the original line of mice, reaching a maximum (1:51200) by the end of the experiment. The dynamics reflecting the growth of antibody synthesis as a result of repeated administration of the antigen have a similar pattern to the development of a secondary immune response in humans.

Keywords: snail hemocyanin, humanized mice, humoral immune response, enzyme-linked immunosorbent assay

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

For citation: Karkischenko N.N., Berzina A.G., Petrova N.V., Glotova E.S., Petrov D.V., Kurashev S.B., Savina M.A. On the Advantages of Humanized Transgenic Mice in Assessing Humoral Immune Response and Extrapolation to Humans. *Journal Biomed.* 2025;21(4):12–21. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-12-21>

Submitted 08.09.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Современные биомедицинские исследования сложно представить вне контекста трансгенных животных. Организмы, генотип которых был искусственно отредактирован человеком, привнесшим в него новые гены и/или модификации уже существующих, позволяют исследователям создавать уникальные биомодели, демонстрирующие физиологические, биохимические, генетические или поведенческие особенности, характерные для конкретных патологических состояний [3]. Создание биомоделей, максимально приближенных к реально наблюдаемой картине, способствует всестороннему детальному изучению патологии, что позволяет наметить пути и мишени для лечения или оптимизировать уже имеющиеся стратегии [3].

В настоящее время в НЦБМТ ФМБА России создан ряд линий трансгенных гуманизированных мышей, несущих комплекс, состоящий из HLA (Human Leukocyte Antigen) и β2-микроглобулина человека. Такие биомодели позволяют исследователям изучать биологические реакции человека в контролируемых условиях.

Белки HLA и β2-микроглобулина играют различные роли в адаптивном и врожденном иммунитете. Они критически важны для устойчивости организма к инфекциям, предрасположенности к аутоиммальным заболеваниям и успешной трансплантации органов.

Для изучения реакций молекул HLA класса I (HLA CI) с цитотоксическими Т-лимфоцитами (Т-киллеры, CTL) во многих лабораториях мира были созданы гуманизированные трансгенные мыши, экспрессирующие немодифицированные молекулы HLA CI [8]. Однако при заражении этих мышей вирусами, презентируемыми молекулами других аллелей HLA CI, преимущественно развивались CD8 CTL-ответы на H-2-рестрикты [9]. Замена HLA α3-домена гомологичным доменом H-2 значительно улучшает распознавание и использование молекул HLA CI: в таких условиях мобилизуется разнообразный Т-клеточный репертуар Vβ- и Va-рецепторов у мышей, что позволяет более эффективно использовать молекулы HLA CI [10].

Наиболее удачным для получения нами HLA-гуманизированных мышей оказалось

создание моноцепочечной химерной конструкции, кодирующей химерный белок МНС I класса, состоящий из антигенпредSENTирующих $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -HLA-A*0201(C*0702, B*1016), $\alpha 3$ -домена H-2K^k мыши, стабилизированного $\beta 2$ -микроглобулином человека, соединенным гибким глицин-сериновым линкером с $\alpha 1$ -доменом (рис. 1) [4].

Геномная и генетическая организация иммунной системы человека и мыши во многом различаются. Так, например,

паттерны метилирования ДНК и модификации гистонов у человеческих клеток памяти отличаются от мышиных, что влияет на долгосрочность иммунологической памяти. Роль цитокинов IL-7 и IL-15 в поддержании иммунологической памяти более значима у человека. Также у человека более разнообразный спектр антигенпредSENTирующих клеток (АПК), участвующих в формировании памяти. У мышей этот процесс более стандартизован [11]. Эти

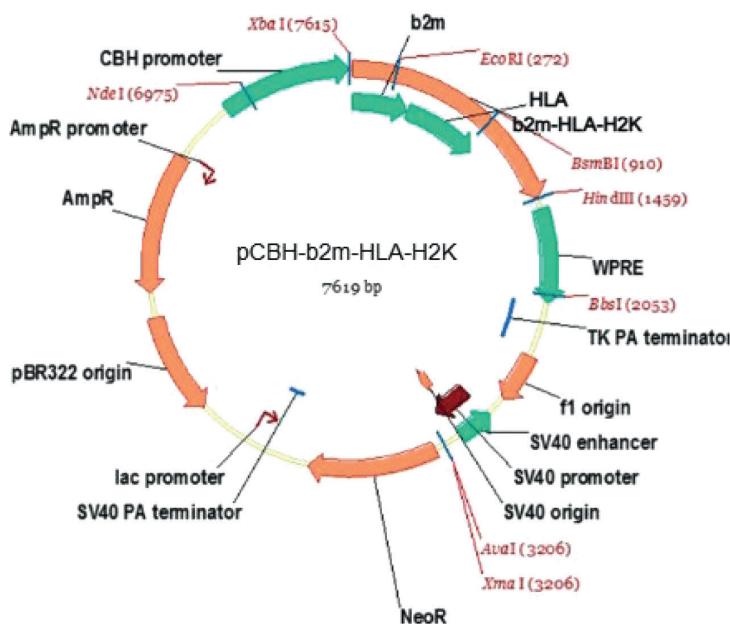


Рис. 1. Схема плазмида *pCBH-b2m- A*0201(C*0702, B*1016)-h2k*, полученной на основе плазмида-вектора *pcDNA3.4*.

Примечание: плазмида содержит CBH-промотор, ген $\beta 2$ -микроглобулина человека, соединенный последовательностью, кодирующей глицин-сериновый линкер, с последовательностью $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -доменов молекулы HLA- A*0201(C*0702, B*1016), и $\alpha 3$ -домена молекулы H2K^k, посттрансляционный регуляторный элемент WPRES и сигнал полиаденилирования TK PA. ДНК-последовательность CMV-промотора плазмида *pcDNA3.4* была заменена последовательностью CBH-промотора, амплифицированного с плазмида *pX330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9*. Красными стрелками указаны сайты рестрикции для вырезания линейного фрагмента CBH-b2m- A*0201(C*0702, B*1016)-h2k.

Fig. 1. Diagram of the *pCBH-b2m-A*0201(C*0702, B*1016)-h2k* plasmid, which was obtained from the *pcDNA3* vector plasmid.4.

Note: The plasmid contains a CBH promoter; a human $\beta 2$ -microglobulin gene connected by a glycine-serine linker sequence to the $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -domains of the HLA-A*0201(C*0702, B*1016) molecule and the $\alpha 3$ -domain of the H2K^k molecule, a WPRES post-translational regulatory element, and a TK PA polyadenylation signal. The DNA sequence of the CMV promoter in plasmid *pcDNA3.4* was replaced with the sequence of the CBH promoter, which was amplified from plasmid *pX330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9*. The red arrows indicate the restriction sites for cutting out the linear fragment CBH-b2m- A*0201(C*0702, B*1016)-h2k.

отличия обуславливают длительную сохранность иммунологической памяти у человека, тогда как у мышей она менее стабильна. Благодаря более совершенной системе иммунологической памяти скорость вторичного иммунного ответа у человека развивается быстрее и интенсивнее [7].

Эти различия необходимо учитывать при экстраполяции результатов исследований с мышиных моделей на человека, особенно в области иммунотерапии и при разработке новых вакцин, поскольку то, что работает на мышах, не всегда эффективно для человека. Для того чтобы понять, как функционирует иммунная система у трансгенных гуманизированных животных, соответствует ли скорость и динамика образования специфических антител (иммуноглобулинов класса G) тем закономерностям, которые присущи человеческому организму, необходимо проведение экспериментов по изучению гуморального иммунного ответа.

У мышей гуморальный ответ быстрее. Максимальный титр антител регистрируется на 7–14-й день, затем титры антител снижаются. Повторное введение антигена иногда может приводить к резкому снижению титров к 30-му дню от начала иммунизации. Динамика иммунного ответа у мышей зависит еще и от линии лабораторных мышей.

В последние годы российскими учеными были значительно расширены представления об особенностях реагирования кроветворной и иммунной систем на введение некоторых тимусзависимых антигенов у различных линий лабораторных мышей: CBA/CA lac, C57BL/6, DBA/2, BALB/c [6]. Было показано, что перечисленные линии по реагированию на введение тимус зависимого антигена делятся на высокоотвечающие, среднеотвечающие и низкоотвечающие. Так, например, гибридная линия F(1) CBA/lac × C57BL/6, используемая в качестве исходной для получения гуманизированных трансгенных мышей, по реакции

на введение циклофосфана была определена как низкоотвечающая линия. При изучении иммунного ответа у трансгенных гуманизированных мышей линии HLA-A*0201 на введение антигена IgG лошади нами было показано, что в результате цикла иммунизации, включающего три последовательные инъекции антигена с адьювантом Фрейнда, трансгенные мыши показали способность синтезировать специфические IgG антитела в более высоких титрах, чем мыши исходной линии — гибриды F(1) CBA/lac × C57BL/6 [2]. Тем самым было показано, что генно-модифицированные особи способны формировать адекватный иммунный ответ.

Целью настоящей **работы** стало изучение иммунного ответа у гуманизированных трансгенных мышей, несущих ген *HLA-A*0201* по сравнению с особями исходной линии — гибридами F(1) CBA/lac × C57BL/6 — в ответ на иммунизацию коммерческим препаратом гемоцианина улитки (KLH). KLH обладает выраженным антигенными свойствами и широко используется в качестве инструмента в иммунологических исследованиях, например для изучения механизмов иммунного ответа и динамики образования антител. Для оценки уровня антител к различным антигенам (как у человека, так и у животных) наиболее чувствительным и достоверным является иммуноферментный анализ (ИФА). Непрямой вариант ИФА широко применяется в медицинской практике и позволяет получить представление о реактивности иммунной системы на основе полученных данных при определении титра специфических антител в сыворотках крови. Сравнительный анализ динамики образования антител к вводимому антигену у экспериментальных групп мышей позволяет понять, насколько иммунный ответ гуманизированных животных приближен к таковому у человека.

Материалы и методы

Животные и условия содержания

Все эксперименты проводились в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Исследования выполнены на самках трансгенных гуманизированных мышей с интегрированным геномом HLA-A линии HLA-A*0201 ($n=12$) в возрасте 6–8 недель. В качестве контроля использовали самок ($n=12$) мышей гибридной линии F(1) CBA/lac × C57BL/6, являющейся генетическим фоном линии HLA-A*0201, того же возраста, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные содержались в системе индивидуальных вентилируемых клеток при температуре 22–24°C и влажности воздуха 40–50% при световом режиме 12/12 со свободным доступом к корму и воде, по 3 особи в клетке. Исследования проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета о защите животных, используемых в научных целях от 22.09.2010; Базельской декларацией (2011); Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)»; Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»; Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»; Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». Все экспери-

менты были одобрены биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Схема эксперимента

Для индукции иммунного ответа всем животным вводили внутрибрюшинно (100,0 мкл/мышь) иммуногенный белок KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin, soluble from Megathura crenulate, “Boeringer Mannheim GmbH”, Германия) в дозе 50,0 мкг/мышь. Препарат для иммунизации с концентрацией 0,5 мг/мл готовили на стерильном физ. р-ре без адьюванта. Повторное введение антигена проводили в той же дозе на 15-й день. Зaborы крови у мышей осуществляли прижизненно стеклянным капилляром по 0,2 мл из ретроорбитального сплетения на 7, 14, 21 и 28-й день от начала иммунизации (рис. 2).

Биоматериал для анализа

Для получения плазмы кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение



Рис. 2. Прижизненный забор крови у мышей экспериментальных групп.

Fig. 2. *In vivo* blood sampling in experimental groups of mice.

15 мин. Плазму собирали в отдельные пробирки и хранили при температуре -20°C до проведения анализов.

Определение специфических антител — иммуноглобулинов IgG к гемоцианину улитки (KLH)

Содержание в плазме крови анти-KLH IgG определяли непрямым методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). В качестве негативного контроля использовали плазму неиммунизированных мышей-гибридов F(1) CBA/lac × C57BL/6. Адсорбцию антигена KLH (с=5 мкг/мл) в лунках полистирольных 96-луночных планшетов (Maxi Sorg) проводили в 0,05 М Na-карбонатном буфере (рН=9,5) при +4°C в течение ночи. Промывку осуществляли 0,01 М калий-fosфатным буфером с добавлением 0,1% Твин-20 (PBST). Для блокировки неспецифической реакции планшеты инкубировали 1 ч при комнатной температуре с буфером PBST, содержащим 3% сухого обезжиренного молока («Диаэм», Россия). После стадии отмычки в лунки планшетов вносили плазму крови испытуемых мышей, используя двукратные разведения в буфере PBST, начиная от 1:100. Инкубацию проводили в течение 1 ч при 37°C. Для выявления антител, связавшихся с антигеном на твердой фазе, использовали антивидовой иммунопероксидазный конъюгат Anti-Mouse IgG+Ph («Sigma-Aldrich», США) в разведении 1:4000. В качестве субстрата пероксидазы использовали р-р тетраметилбензидина (ТМБ, ООО «Абисенс», Россия). За величину титра принимали

максимальное разведение иммунной сыворотки, при котором оптическая плотность (ОП450) окрашенного продукта ферментативной реакции превышала значения в контроле в 3 раза.

Обработка данных

Статистический анализ результатов проводили параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакета программ ANOVA.

Результаты и их обсуждение

В настоящей работе было проведено сравнение гуморального иммунного ответа у трансгенных гуманизированных мышей линии HLA-A*0201 по показателям титров специфических антител к вводимому антигену — гемоцианину улитки — с аналогичным ответом у мышей исходной гибридной линии F(1) CBA/lac × C57BL/6 (группа WT).

Было показано, что при первичном введении антигена иммунный ответ на 7-й день от начала иммунизации в группе трансгенных мышей в 2 раза выше, чем в группе WT. При повторном введении антигена на 15-й день от начала иммунизации уровень специфических антител плавно повышался от значений 1:12800 до 1:51200 (табл.). Динамика гуморального иммунного ответа показана на рис. 3. В группе мышей исходной гибридной линии F(1) CBA/lac × C57BL/6 титры специфических антител были значительно ниже. На 7-й день от начала иммунизации титр антител к KLH составил 1:800 и достиг максимума на 14-й день (1:1600). Повторное введение антигена не привело к увеличению титров антител.

Таблица. Продукция специфических антител к KLH у мышей экспериментальных групп на 7, 14, 21, 28-й дни от начала иммунизации

Table. Production of specific antibodies to KLH in mice of experimental groups on days 7, 14, 21, and 28 after the onset of immunization

Группа	Титр антител			
	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
HLA-A*0201	1:1600	1:12800	1:25600	1:51200
WT	1:800	1:1600	1:400	1:200

Напротив, к концу эксперимента, на 28-й день, титры специфических антител к KLH значительно упали.

Полученные результаты могут объясняться тем, что у гуманизированных мышей при выработке иммунного ответа более интенсивно образовывались клетки памяти благодаря редактированию генома, это способствовало всплеску синтеза антител при повторном введении антигена. Тот факт, что в группе WT максимум синтеза антител наблюдался на 7–14-й день, а к 28-му дню титр снижался, хорошо подкрепляется литературными данными [1]. Динамика гуморального иммунного ответа, при которой повторная инъекция способствует быстрому росту накопления антител в крови, обычно характерна для человека (рис. 4), а также для крупных млекопитающих. Это может быть связано с тем, что распад иммуноглобулинов класса IgG у них происходит медленнее, чем у мышей.

Скорость катаболизма иммуноглобулинов у различных видов неодинакова и находится в обратной зависимости от массы особи. Так, у мышей период полувыведения IgG составляет около 3–4 дней, у кролика — 7 дней, а у человека — 21–23 дня [5].

Различия в динамике иммунного ответа человека и мыши связаны также с различием в экспрессии генов иммунного ответа, скоростью и уровнем активации иммунных клеток, образованием клеток иммунологической памяти, что показано на рис. 5. Мыши имеют более быстрый и сильный врожденный иммунный ответ, в то время как у человека преобладает более длительная, плавно развивающаяся реакция на антигены. Гуморальный иммунный ответ человека при повторном введении антигена усиливается и характеризуется более интенсивной логарифмической фазой с более высокими титрами антител. В нашем случае тот факт, что у гуманизированных

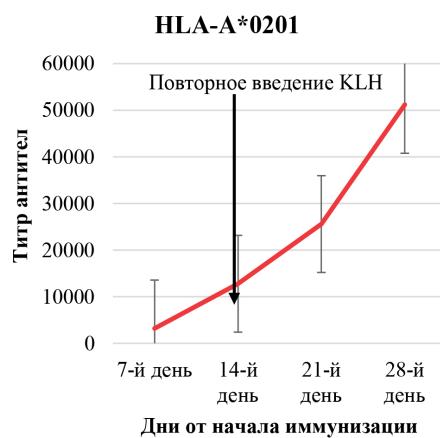


Рис. 3. Динамика иммунного ответа на вводимый антиген KLH в группе гуманизированных трансгенных мышей HLA-A*0201. Среднее ± стандартное отклонение ($n=12$), $p<0,0001$ (двуфакторный дисперсионный анализ ANOVA, множественные сравнения Тьюки).
Fig. 3. Dynamics of the immune response to the injected KLH antigen in a group of humanized HLA-A*0201 transgenic mice. Mean ± standard deviation ($n=12$), $p<0.0001$ (two-way ANOVA, Tukey's multiple comparisons).

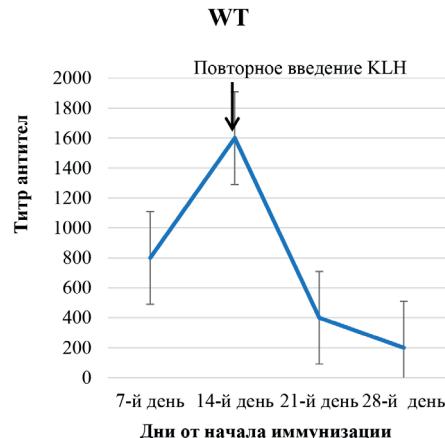


Рис. 4. Динамика иммунного ответа на вводимый антиген KLH в группе мышей WT. Среднее ± стандартное отклонение ($n=12$), $p<0,0001$ (двуфакторный дисперсионный анализ ANOVA, множественные сравнения Тьюки).
Fig. 4. Dynamics of the immune response to the injected KLH antigen in the group WT mice. Mean ± standard deviation ($n=12$), $p<0.0001$ (two-factor ANOVA, Tukey multiple comparisons).

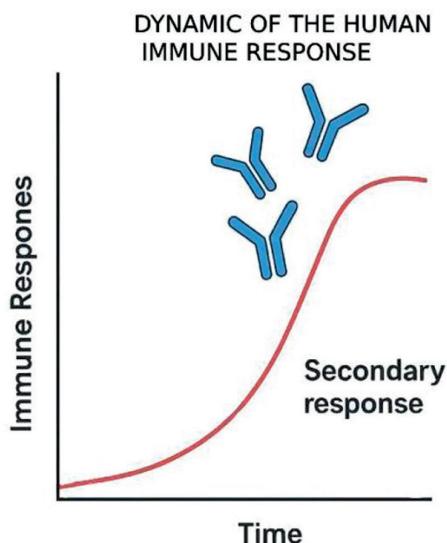


Рис. 5. Динамика иммунного ответа у человека. Красной линией обозначен иммунный ответ на повторное введение антигена. Приведено из монографии [7].
Fig. 5. Dynamics of the immune response in humans. The red line represents the immune response to repeated administration of the antigen. Taken from the monograph [7].

мышей была проведена замена $\alpha 3$ -домена HLA гомологичным доменом H-2, улучшил распознавание и использование молекул HLA CI: это могло способствовать появлению разнообразного Т-клеточного репертуара V β - и V α -рецепторов у мышей, а также формированию более совершенной иммунологической памяти.

Пополнение фонда гуманизированных трансгенных линий животных для разработки новых таргетных иммунобиологических препаратов и вакцин является важным направлением работы НЦБМТ ФМБА России.

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Мыши трансгенной гуманизированной линии HLA-A*0201 в эксперименте по изучению гуморального иммунного ответа к гемоцианину улитки (KLH) показали способность синтезировать специфические антитела в высоких титрах при введении препарата без адьюванта.

2. Повторное введение KLH на 15-й день от начала иммунизации стимулировало выработку антител. Динамика иммунного ответа характеризовалась интенсивной логарифмической фазой. Титр антител достиг максимального значения 1:51200 на 28-й день.

3. В группе исходной гибридной линии F(1) CBA/lac × C57BL/6 иммунный ответ был значительно ниже. Максимальный титр антител наблюдался только на 14-й день — 1:1600. Повторное введение антигена не привело к увеличению синтеза антител.

4. Прижизненный забор крови у мышей экспериментальных линий на протяжении одного месяца позволил выявить закономерности динамики гуморального иммунного ответа к вводимому антигену (KLH) и доказать преимущества функциональной активности иммунной системы мышей HLA-A*0201 в сравнении с исходной гибридной линией F(1) CBA/lac × C57BL/6.

5. Количественная оценка гуморального иммунного ответа по величине титра образующихся антител, выявленных с помощью непрямого метода ИФА, позволяет сделать вывод о том, что редактирование генома у трансгенных гуманизированных мышей линии HLA-A*0201 привело к совершенствованию иммунной системы, улучшив ее функциональные качества по «человеческому типу».

6. Полученная модель хорошо экстраполируется на человека и может быть адекватной для исследований его иммунного статуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Герлинская Л.А., Масленникова С.О., Завьялов Е.Л., Концевая Г.В., Мошкин М.П. Репродуктивный успех самцов аутбредной линии ICR при размножении на фоне антигенной стимуляции. *Онтогенез*. 2012;43(5):357. [Gerlinskaya L.A., Maslennikova S.O., Zavyalov Ye.L., Kontsevaya G.V., Moshkin M.P. Reproduktivnii uspekh samtsov autbrednoi linii ICR pri razmnozhenii na fone antigennoi stimulyatsii [Reproductive success of outbred male ICR line when bred against antigenic stimulation]. *Ontogenesis*. 2012;43(5):357. (In Russian)].
- Каркищенко В.Н., Берзина А.Г., Помыткин И.А., Глотова Е.С., Савина М.А., Петров Д.В., Табоякова Л.А., Болотских Л.А., Васильева И.А. Изучение иммунного ответа у трансгенных гуманизированных мышей линии HLA-A*02:01 на введение антигена — IgG лошади. *Биомедицина*. 2024;20(2):45–52. [Karkischchenko V.N., Berzina A.G., Pomytkin I.A., Glotova E.S., Savina M.A., Petrov D.V., Taboyakova L.A., Bolotskikh L.A., Vasileva I.A. Izuchenie immunnogo otveta u transgenikh guumanizirovannikh mishei lini HLA-A*02:01 na vvedenie antigena — IgG loshadi [Study of the immune response in transgenic humanized HLA-A*02:01 mice to the administration of the horse IgG antigen]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2024;20(2):45–52. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-2-45-52.
- 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-nockаутных биомоделей. *Биомедицина*. 2024;20(1):8–20. [Karkischchenko N.N., Lazarev V.N., Manuvera V.A., Bobrovskii P.A., Petrova N.V., Koloskova E.M., Glotova E.S. Printsipy sozdaniya genno-inzhenernoi konstruktsii dlya polucheniya gumanizirovannikh transgennikh mishei, nesushchikh gen HLA-C*07:02:01:01, kak proobraz innovatsionnykh transgenno-nokautnikh biomodelei [Principles of creating a genetically engineered construct to obtain humanized transgenic mice carrying the HLA-C*07:02:01:01 gene as a prototype of innovative transgenic knockout biologics]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2024;20(1):8–20. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-1-8-20].
- 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. [Karkischchenko V.N., Petrova N.V., Savchenko E.S., Ogneva N.S., Koloskova E.M., Maksimenko S.V., Manuvera V.A., Bobrovskii P.A., Lazarev V.N. Sozdanie polnih gibrnidnikh DNK-konstruktseii s genom cheloveka HLA-A*02:01:01:01 [Creation of complete hybrid DNA constructs with the human HLA-A*02:01:01:01]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2021;17(1):10–23. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-17-1-10-23.
- Кульберг А.Я. *Регуляция иммунного ответа*. М.: Медицина, 1986:106. [Kulberg A.Ya. *Regulyatsiya immmunogo otveta* [Regulation of the immune response]. Moscow: Meditsina Publ., 1986:106. (In Russian)].
- Масная Н.В. *Реакции иммунной и кроветворной систем у мышей разных линий после антигенного и цитостатического воздействия*: дисс. ... д-ра мед. наук. Томск: Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, 2005:586. [Masnaya N.V. *Reaktsii immmunnoj i krovetvornoj sistem u mishej raznykh linij posle antigennego i tsitostaticheskogo vozdeistviya* [Reactions of the immune and hematopoietic systems in mice of different lines after antigenic and cytostatic exposure]. Diss. Dr. Sci. (Med.). Tomsk: Nauchno-issledovatel'skij institut farmakologii Tomskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN, 2005:586. (In Russian)].
- Мерфи К., Уивер К. *Иммунобиология по Джанэю*. Пер. с англ., под ред. Г.А. Игнатьевой, О.А. Свитич, И.Н. Дьякова. М.: Логосфера, 2020:1184. [Merfi K., Uiver K. *Immunobiology by Janeway*. Transl. from Engl., ed. by G.A. Ignatieva, O.A. Svitich, I.N. Dyakov. Moscow: Logosfera Publ, 2020:1184. (In Russian)].
- Степанов В.А. Гены, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2010;2(4):18–34. [Stepanov V.A. Genomi, populiacii, bolezni: etnicheskaya genomika i personificirovannaya medicina [Genomes, populations, diseases: ethnic genomics and personalized medicine]. *Acta Naturae (Russian version)*. 2010;2(4):18–34. (In Russian)].
- Хайтов Р.М., Алексеев Л.П., Гудима Г.О., Кофиади И.А. Аллельные варианты генов человека, затрагивающие внутриклеточный жизненный цикл ВИЧ и регулирующие иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):119–130. [Khairov R.M., Alexeev L.P., Gudima G.O., Kofiadi I.A. Allel'nie varianty genov cheloveka, zatragivayushchie vnutrikletochnyiy zhiznennyiy cikl VICh i reguliruyuzhie immunitnyiy otvet na VICh-infekciyu [Allelic variants of human genes affecting the intracellular life cycle of HIV and regulating the immune response to HIV infection]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):119–130. (In Russian)].
- Gray S.J., Foti S.B., Schwartz J.W., Bachaboina L., Taylor-Blake B., Coleman J., Ehlers M.D., Zylka M.J., McCown T.J., Samulski R.J. Optimizing promoters

for recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression in the peripheral and central nervous system using self-complementary vectors. *Hum. Gene Ther.*. 2011;22(9):1143–1153. DOI: 10.1089/hum.2010.245.

11. Shiina T., Blancher A., Inoko H., Kulski J.K. Comparative genomics of the human, macaque and mouse major histocompatibility complex. *Immunology*. 2017;150:127–138. DOI: 10.1111/imm.12624.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

e-mail: niknik2808@yandex.ru

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

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Берзина Ася Григорьевна*, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: berzina07@mail.ru

Asya G. Berzina*, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: berzina07@mail.ru

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

e-mail: m-sklad@yandex.ru

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

e-mail: m-sklad@yandex.ru

Глотова Елена Сергеевна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: savelaine@gmail.com

Elena S. Glotova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: savelaine@gmail.com

Петров Дмитрий Валерьевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: 1941-65@mail.ru

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

e-mail: 1941-65@mail.ru

Курашев Сергей Борисович, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: barrat220@gmail.com

Sergej B. Kurashev, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: barrat220@gmail.com

Савина Мария Анатольевна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: graff22@mail.ru

Mariya A. Savina, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: graff22@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ПОСЛЕДСТВИЯ РЕДАКТИРОВАНИЯ *LEPR* У КРОЛИКА (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*)

Д.В. Попов*, О.И. Скобель, Д.Э. Высоцкий, Г.Ю. Косовский

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт пушного звероводства
и кролиководства имени В.А. Афанасьев»

140143, Российская Федерация, Московская обл., Раменский р-н, п. Родники, ул. Трудовая, 6

С использованием метода генного редактирования CRISPR/Cas и репродуктивных биотехнологий получены кролики с нокаутом гена рецептора системного регулятора метаболизма липидов — лептина (*lepr*). Выполненные с помощью клинической лабораторной и функциональной диагностики исследования позволили получить данные физиологических показателей и выявить некоторые последствия генного редактирования *lepr* у домашнего кролика. Полученные результаты свидетельствуют, что домашние кролики с нокаутом *lepr* могут служить биомедицинской моделью морбидного ожирения и метаболических нарушений, обусловленных мутациями в гене рецептора лептина.

Ключевые слова: нокаут, CRISPR/Cas, *lepr*, лептин, кролик

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме НИР № FGGR-2024-0004.

Благодарности: работа выполнена с использованием УНУ «Коллекция линий генно-редактированных кроликов» ФГБНУ НИИПЗК.

Для цитирования: Попов Д.В., Скобель О.И., Высоцкий Д.Э., Косовский Г.Ю. Последствия редактирования *lepr* у кролика (*Oryctolagus cuniculus*). Биомедицина. 2025;21(4):22–26. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-22-26>

Поступила 02.04.2025

Принята после доработки 02.09.2025

Опубликована 10.12.2025

EFFECTS OF *LEPR* EDITING IN RABBITS (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*)

Dmitry V. Popov*, Olga I. Skobel, Denis E. Vysotskii, Gleb Yu. Kosovsky

V.A. Afanasyev Research Institute of Fur Farming and Rabbit Breeding

140143, Russian Federation, Moscow Region, Ramenskiy District, Rodniki Village, Trudovaya Str., 6

The CRISPR/Cas gene editing method and reproductive biotechnologies were used to create rabbits with a knockout of the gene for the receptor of the systemic regulator of lipid metabolism – leptin (*lepr*). Studies performed with clinical laboratory and functional diagnostics provided data on physiologic parameters and revealed some effects of *lepr* editing in the domestic rabbit. The results suggest that domestic rabbits with *lepr* knockout may serve as a biomedical model of morbid obesity and metabolic disorders caused by mutations in the leptin receptor gene.

Keywords: knockout, CRISPR/Cas, *lepr*, leptin, rabbit

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

Funding: the study was performed within the framework of the State assignment under the R&D topic No. FGGR-2024-0004.

Acknowledgments: the work was carried out with the use of LSRF “Collection of gene edited rabbits’ lines”.

For citation: Popov D.V., Skobel O.I., Vysotskii D.E., Kosovsky G.Yu. Effects of *lepr* Editing in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal Biomed.* 2025;21(4):22–26. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-22-26>

Submitted 02.04.2025

Revised 02.09.2025

Published 10.12.2025

Введение

Методы генного и геномного редактирования формируют относительно новое направление моделирования различных патологий и, соответственно, исследований генов и генных ансамблей, вовлеченных в формирование фенотипических признаков. Особый интерес для генного редактирования представляют гены, вовлеченные в фундаментальные метаболические пути общего метаболизма млекопитающих, такие, в частности, как ген рецептора системного регулятора роста и метаболизма липидов лептина, рецептор лептина (*lepr*). Этот ген перекрывается с геном *leprot*, продукт которого участвует в контроле транспорта рецепторов лептина и соматотропного гормона к плазматической мембране, оба гена входят в тесный контакт с эволюционно консервативными по синтезу и генетическому сцеплению блоками из нескольких десятков генов. Гены этих блоков участвуют в фундаментальных внутриклеточных процессах (в работе сигнальных систем, регуляции транскрипции, сплайсинге, функциях, ассоциированных с цитоскелетом моторных белков, реакции на стресс и повреждения ДНК), а также связаны с высшей нервной деятельностью, что увеличивает вероятность негативных последствий редактирования гена *lepr* [4]. В результате совместных исследований с Институтом биологии гена РАН на базе ФГБНУ НИИПЗК впервые созданы кролики с нокаутом гена *lepr*, позволяющие оценить фенотипические последствия редактирования этого гена [5].

Цель работы — оценить фенотипические проявления у кроликов поколения F0, ассоциированные с нокаутом *lepr*.

Материалы и методы

Исследования проведены на трех кроликах с нокаутом гена *lepr* (1 самец и 2 самки, возраст 5 мес.), полученных от кросса кроликов Родник [1] с использованием системы CRISPR/Cas9 [5] и репродуктивных биотехнологий, в качестве контроля взяты кролики исходной породы дикого типа. Выполнены лабораторные анализы крови: общий клинический анализ, биохимический анализ крови, в т.ч. углеводный обмен, липидный спектр и печеночный профиль. Кровь отбирали из ушной вены в пробирки с ЭДТА и с фактором свертываемости. Ультразвуковое исследование (обзорное УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, трансторакальная эхокардиография) проводили с использованием аппарата SonoScape. Функциональные обследования выполнены у животных без применения седации, фиксировали с помощью ассистента. Состояние глазного дна оценено методом прямой офтальмоскопии с применением офтальмоскопа Heine 200 BETA, линз 20 и 40 диоптрий в стандартном белом освещении и с зеленым фильтром в условиях медикаментозного мидриаза (*Sol. Midriacil 0,01%* по 1 капле). Для оценки тяжести ретинопатии применина классификация Исследовательской группы по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS).

Результаты и их обсуждение

Общеклинический анализ крови животных группы с подтверждённым нокаутом *lepr* продемонстрировал сниженную концентрацию всех клеток миелоцитарного и лимфоцитарного ряда с развитием клинически значимой тромбоцитопении, лейкопении, а также снижением уровня всех клеток гранулоцитарного ряда. Отмечалось незначительное снижение уровня эритроцитов и гемоглобина (анемия легкой степени), при этом цветовой показатель и ширина распределения эритроцитов по объему значимо не отличались, эритроциты у животных с нокаутом *lepr* характеризовались меньшим объемом и большей концентрацией гемоглобина. Выявленные гематологические изменения позволяют предположить значимую роль рецептора лептина в гемопоэзе и регуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Электрофоретический анализ гемоглобина животных контрольной группы и кроликов с подтверждённым нокаутом *lepr* продемонстрировал значительное преобладание не А-подтипа гемоглобина, что требует разработки альтернативных моделей оценки конечных продуктов гликирования. А-тип гемоглобина у всех животных характеризовался значительным преобладанием А0 (негликанизированного подтипа), при этом гликанизированная глюкозой фракция HbA1c, используемая для оценки нарушений углеводного обмена, достоверно не определялась. Гликированные фракции гемоглобина у всех животных были представлены HbA1a (гликирование фруктозой-1,6-дифосфат и глюкозой-6-фосфат) и HbA1b (гликирование пируватом). У животных с подтверждённым нокаутом *lepr* продемонстрированы более высокие относительные и абсолютные концентрации гликозилированных фракций гемоглобина. Уровень фруктозамина у животных группы *lepr* был ниже, чем у контрольных животных.

Биохимический анализ крови показал, что кролики с нокаутом *lepr* характеризовались развитием атерогенной дислипидемии с преимущественным повышением уровня триглицеридов и холестерина фракций не-ЛПВП и ЛПОНП, что соответствует показателям при высокожировых диетах [2]. Кроме того, животные с нокаутом *lepr* характеризовались снижением общего белка и уровня альбумина, а также ГГТ и щелочной фосфатазы, повышением печёночных трансаминаз по сравнению с контролем, что может отражать вовлечённость пластической функции печени, включая синтез белка и желчных кислот в результате развития метаболически-ассоциированной болезни печени.

Ультразвуковое исследование внутренних органов самца с нокаутом *lepr* показало, что чашечно-лоханочная система мозгового вещества почки гипоэхогенна, однородна, конкременты не визуализируются. Отмечается увеличение почечной капсулы за счет жировой клетчатки, а также повышенная толщина подкожного жира. Структура печени неоднородна с гиперэхогенными включениями, печеночные сосуды нормальной эхоструктуры, с гиперэхогенной утолщенной стенкой, просвет гипоэхогенный, однородный. Жировая капсула печени утолщена. Отмечается диффузное неоднородное повышение эхогенности (жировой гепатоз). При исследовании сердца в полости левого желудочка в период систолы выявлена умеренная концентрическая гипертрофия с повышением толщины стенки миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки, повышение эхогенности, утолщение перикарда за счет утолщения жировой капсулы. При ультразвуковом исследовании сердца в стадии протодиастолы наблюдали полное раскрытие клапанов полой вены и легочных вен, утолщение стенок, повышение эхогенности сосудистых пучков. При трансабдоминальном УЗИ кишечника линей-

ным трансдуктором выявлено увеличение в размерах большого сальника, висцерального жира. В общем, при ультразвуковом исследовании абдоминальных и торакальных отделов у кролика с нокаутом гена *lepr* обнаружено множественное скопление жировых отложений вокруг внутренних органов, что подтверждает имеющиеся нарушения липидного и углеводного обмена.

Мышей с мутацией в гене *lepr* используют в качестве модели для изучения диабетической ретинопатии, одного из наиболее распространенных осложнений, связанных с диабетом как 1-го, так и 2-го типа, и являющегося основной причиной слепоты во всем мире [3]. Для проверки наличия аналогичного осложнения у кроликов проведена офтальмоскопия самки с нокаутом гена *lepr*, при которой визуализированы извитой ход артерий сетчатки, микроаневризмы артерий сет-

чатки. Картина глазного дна у самки кролика соответствовала начальной стадии непролиферативной диабетической ретинопатии (ETDRS 30), гипертонической ангиопатии.

Заключение

Таким образом, генно-редактированные по гену *lepr* кролики с помощью системы CRISPR/Cas9 по ряду фенотипических характеристик демонстрируют большую близость к человеку по сравнению с другими традиционными моделями нарушений липидного обмена, что позволяет использовать их в целях имитации и коррекции ряда отдельных метаболических нарушений, обусловленных мутациями в гене рецептора лептина человека, а также исследований влияния отдельных генов на метаболические пути и их фенотипическое проявление у млекопитающих.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Шумилина А.Р. Динамика продуктивных показателей кроликов при создании финального трехпородного кросса. *Кролиководство и звероводство*. 2019;6:9–15. [Shumilina A.R. Dinamika produktivnykh pokazatelej krolikov pri sozdaniii final'nogo trehporodnogo krossa] [The dynamics of rabbit productive indicators at the creation of the final three-breed cross]. *Krolikovodstvo i zverovodstvo [Rabbit breeding and fur farming]*. 2019;6:9–15. (In Russian)]. DOI: 10.24418/KIPZ.2019.6.0002.
- Alarcon G., et al. High fat diet-induced metabolically obese and normal weight rabbit model shows early vascular dysfunction: mechanisms involved. *Int. J. Obes (Lond)*. 2018;42(9):1535–1543. DOI: 10.1038/s41366-019-0020-6.
- Dharmarajan S., Carrillo C., Qi Z., Wilson J.M., Baucum A.J. 2nd, Sorenson C.M., Sheibani N., Belecky-Adams T.L. Retinal inflammation in murine models of type 1 and type 2 diabetes with diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2023;66(11):2170–2185. DOI: 10.1007/s00125-023-05995-4.
- Kosovsky G.Yu., Skobel O.I., Glazko T.T. Potential sources of negative effects of gene editing in animals. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*. 2024;59(6):1118–1130. DOI: 10.15389/agrobiology.2024.6.1118eng.
- Silaeva Y.Y., Safonova P.D., Popov D.V., et al. Generation of LEPR Knockout Rabbits with CRISPR/CAS9 System. *Dokl. Biol. Sci.* 2024;518:248–255. DOI: 10.1134/S0012496624600234

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Попов Дмитрий Владимирович*, к.б.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева»;
e-mail: popov.bio@gmail.com

Dmitry V. Popov*, Cand. Sci. (Biol.), V.A. Afanasyev Research Institute of Fur Farming and Rabbit Breeding;
e-mail: popov.bio@gmail.com

Скобель Ольга Игоревна, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева»;
e-mail: skobelolga@gmail.com

Высоцкий Денис Эдуардович, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева»;

e-mail: visotskiydenis@mail.ru

Косовский Глеб Юрьевич, д.б.н., чл.-корр. РАН,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева»;

e-mail: niipzk@mail.ru

Olga I. Skobel, V.A. Afanasyev Research Institute of Fur Farming and Rabbit Breeding;

e-mail: skobelolga@gmail.com

Denis E. Vysotskii, V.A. Afanasyev Research Institute of Fur Farming and Rabbit Breeding;

e-mail: visotskiydenis@mail.ru

Gleb Yu. Kosovsky, Dr. Sci. (Biol.), Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, V.A. Afanasyev Research Institute of Fur Farming and Rabbit Breeding;

e-mail: niipzk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-27-38>



КАРТИРОВАНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ ЖИВОТНЫХ И ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ ПО ПАРАМЕТРАМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВОКАЛИЗАЦИИ

Н.Н. Каркищенко¹, Ю.В. Фокин^{1,*}, Е.Б. Шустов^{1,2}

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

² ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

Феномен ультразвуковой вокализации (УЗВ) характерен для различных лабораторных животных, широко используемых в биомедицинских исследованиях. Он тесно связан с особенностями функционального состояния центральной нервной системы животных, их психоэмоциональным статусом, особенностями реагирования на экстремальные воздействия, а также процессами зоосоциальной коммуникации. Указанные особенности позволили внедрить методику исследования УЗВ в практику биомедицинских исследований, ориентированных на моделирование различных заболеваний, патологических и саногенетических процессов, оценку эффективности психофармакологических средств. Целью настоящей статьи является раскрытие потенциала идентификации особенностей психофизических состояний лабораторных животных методом УЗВ. Представлена матрица идентификации эмоциональных состояний крыс на основе спектрального анализа их УЗВ.

Ключевые слова: психоэмоциональное состояние, центральная нервная система, ультразвуковая вокализация, частота, спектральная мощность, лабораторные животные

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Шустов Е.Б. Картрирование психоэмоциональных состояний животных и действия психотропных средств по параметрам ультразвуковой вокализации. *Биомедицина*. 2025;21(4):27–38. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-27-38>

Поступила 08.09.2025

Принята после доработки 20.10.2025

Опубликована 10.12.2025

MAPPING THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF ANIMALS AND EFFECTS OF PSYCHOTROPIC DRUGS BASED ON ULTRASONIC VOCALIZATION PARAMETERS

Nikolay N. Karkischenko¹, Yuriy V. Fokin^{1,*}, Evgeny B. Shustov^{1,2}

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 Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, St. Petersburg, Bekhterev Str., 1

The phenomenon of ultrasonic vocalization (USV) is characteristic of various laboratory animals, which are widely used in biomedical research. This phenomenon is closely linked to the functional state of animals' central nervous system, their psychoemotional status, response to extreme stimuli, and the processes

of zoosocial communication. These characteristics have allowed the introduction of USV research methods into biomedical research aimed at modeling various diseases, pathological and sanogenetic processes, and evaluating the efficacy of psychopharmacological agents. In this article, we set out to investigate the possibility of identifying the characteristics of the psychophysical state of laboratory animals using USV. A matrix for identifying the emotional states of rats based on spectral analysis of their USV is presented.

Keywords: psychoemotional state, central nervous system, ultrasonic vocalization, frequency, spectral power, laboratory animals

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

For citation: Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Shustov E.B. Mapping the Psychoemotional State of Animals and Effects of Psychotropic Drugs Based on Ultrasonic Vocalization Parameters. *Journal Biomed.* 2025;21(4):27–38. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-27-38>

Submitted 08.09.2025

Revised 20.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Важной стороной биомоделирования различных физиологических, патологических и саногенетических процессов, действующих на организм человека, является динамическая оценка их влияния на психо-физическое состояние объектов моделирования (лабораторных животных). В связи с этим принципиально важным становится выбор оптимальных методик исследования, позволяющих проводить идентификацию, изучение особенностей не только типовых функциональных состояний животных (сон, пассивное бодрствование, активное бодрствование, поисково-исследовательская активность, локомоторная активность, эмоциональное реагирование, водно-пищевое и половое поведение, коммуникационное и зоосоциальное взаимодействие и др.), но и основные эмоциональные состояния и реакции (комфорт, удовольствие, тревога, напряжение, стресс, страх, агрессия, боль, голод, жажды и др.). В рамках действующей в настоящее время научной парадигмы доказательной медицины к таким методикам могут быть предъявлены требования биоэтичности и гуманного отношения к животным, высокой воспроизведимости, смысловой адекватности, согласованности с другими методами исследования, автономности проведения при минимально воз-

можном взаимодействии с исследователем, бесконтактной автоматической регистрации исследуемых показателей, их количественный характер, позволяющий проводить статистический анализ и математическое моделирование процессов, а также однозначной интерпретации и критериальных оценок полученных результатов [7]. Практически в полной мере этим требованиям соответствует методика оценки эмоционального состояния и зоосоциальной коммуникации животных путем анализа их ультразвуковой вокализации (УЗВ) [1, 6, 11, 16–19].

Ультразвук (УЗ) является собой упругие волны с частотами от 15–20 кГц ($(1,5\text{--}2,0)\times10^4$ Гц) до 1 ГГц (10^9 Гц) и по физическим свойствам не отличается от воспринимаемого человеческим ухом слышимого звука. Физическая природа УЗ включает в себя механические, тепловые и физико-химические явления, вызывающие разнообразные и мощные биологические эффекты.

УЗ является высокоэффективным методом исследования различных веществ и явлений во многих областях физики, химии, биологии и медицины. Отражение УЗ-сигналов от препятствий используется в эхолотах, гидролокаторах и других устройствах, построенных на основе эффекта Доплера [23]. При интенсивностях

до 1–2 Вт/см² УЗ способен активизировать обменные процессы в органах и тканях, улучшать кровоснабжение. Более высокие интенсивности могут приводить к разрушению белков, гликолипопротеидов, что используется в хирургической практике и локальных воздействиях на ткани организма. Диагностическое значение УЗ методов широко известно — оно позволяет более тонко и с меньшим повреждением тканей в сравнении, например, с рентгеновским облучением обеспечивать диагностические процедуры с высокой разрешающей способностью.

Феномен ультразвуковой коммуникации у различных животных изучается с середины XX века. По своим возможностям она занимает промежуточное место между оптической и химической, но, в отличие от них, может действовать на большом расстоянии или в полной темноте, когда отсутствуют зрительные, тактильные и обонятельные контакты. Дальность передачи УЗ-сигналов определяется интенсивностью и частотой сигнала, акустическими свойствами среды и порогами слуха животного, принимающего этот сигнал [28].

УЗВ мышей характеризуется преобладанием частот в диапазонах 20–30 и 45–60 кГц [13, 25]. Для кроликов, мини-свиней и хомяков характерна УЗВ частотой 20–25 кГц, в меньшей степени — 35 кГц [10, 11]; также хомяки способны излучать сигналы частотой приблизительно 55 кГц. Основная частотная составляющая ультразвука макак-резусов, крыс и морских свинок лежит в диапазоне 30–50 кГц с пиком в области 37–42 кГц [22, 24]. Установлено, что в диапазоне ультразвуковых откликов животные общаются и «сообщают» друг другу о наличии угроз, опасности, дискомфортных состояниях, стресс-воздействиях и т.д. [14, 26].

К настоящему времени феномен УЗВ установлен для различных — мелких, средних и крупных — лабораторных животных,

а также человека. УЗВ животных изучена в обычных, комфортных условиях, а также при действии внешних факторов. С целью ее поведенческой интерпретации, приемлемой для доклинического изучения психофармакологических средств, необходимо создание системы анализа, позволяющей осуществлять диагностику и прогноз посредством преобразования частотно-спектральных характеристик УЗВ.

Целью настоящей статьи является раскрытие потенциала идентификации особенностей психофизических состояний лабораторных животных (крыс) методом ультразвуковой вокализации.

Материалы и методы

Информативные параметры УЗВ и выбор биомодели. УЗВ животных имеет свои информативные признаки в зависимости от вида, линии и возраста животных. С половой принадлежностью частотные и спектральные характеристики УЗВ связаны незначительно. В качестве наиболее оптимальной биомодели по показателям количества и однородности сигналов за единицу времени в настоящее время приняты лабораторные крысы.

Используемые в работе лабораторные животные получены из собственного подголовья ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл., г.о. Красногорск), а также из филиалов «Андреевка» (Московская обл., г.о. Солнечногорск) и «Столбовая» (Московская обл., г.о. Чехов) ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Основными объектами исследования явились крысы линии WAG/GY обоего пола половозрелого возраста (3–3,5 мес.). Также были исследованы крысы линий F344/Y, Aug/StoY, Aug/StoY, BY/Y, HY/Y, популяция бесщёгастных животных (всего 184 самца и 146 самок); мыши линии B10.GFP, хомяки линии BSto, морские свинки популяции цветных и альбиносов, кролики породы

Советская шиншилла, мини-свиньи светлогорской популяции, обезьяны *Macaca mulatta*. Результаты исследования УЗВ указанных видов животных представлены в работе [11].

Дизайн исследования подразумевал регистрацию и статистический анализ показателей УЗВ крыс в состоянии активного бодрствования, при воздействии стрессирующих факторов (голода, жажды, кратковременной боли, гипоксии, гипертермии, физических нагрузок), а также фармакологических средств с известным механизмом нейромедиаторного действия.

Регистрация и анализ УЗВ. УЗВ фиксировалась с помощью специальных микрофонов системы Sonotrack (“Metris B.V.”, Нидерланды). Оборудование позволяет регистрировать сигнал частотой от слышимого диапазона (15 кГц) до 100 кГц и записывать его в цифровом формате для дальнейшей обработки. Установка микрофонов происходила дистанционно, на расстоянии 20–25 см от головы животных. Частота дискретизации составляла 200 кГц. После удаления физических артефактов (мононотонных шумов) осуществляли спектральный анализ ультразвука с использованием процедуры быстрого преобразования Фурье в частотной полосе 15–100 кГц с помощью пакета программ MATLAB-5.5 методом Уэлча (функция pwelch). Эпоха анализа составляла 10 мс, размерность быстрого преобразования Фурье (Nfft) — 2000 интервалов. В ходе анализа спектральную плотность мощности ультразвука (СПМ), излучаемого каждым животным, нормировали к СПМ фона окружающей среды, в результате получали вектор-строку изменений ультразвука, в котором находили максимум, приравнивая его к 100%, остальные значения приводили в соответствие с максимумом [12]. Таким образом, значения СПМ УЗВ выражались в виде безразмерных коэффициентов (КСПМ), рассчитанных как отношение СПМ к фону

окружающей среды, либо в процентном соотношении. После этого находились медианы по каждой частоте, учитывая все эпохи анализа в эксперименте для каждого животного и по группам. До начала эксперимента записывалась УЗВ животных, которая использовалась в качестве фоновых данных. Кроме спектральных характеристик нами определялся показатель интенсивности вокализации, равный количеству эпизодов ультразвуковых сигналов за 1 ч исследования [7]. Также программа предусматривает подсчёт площади под кривой по формуле: $A = \int_{a,b} f(x) dx$, где A — искомая площадь; $f(x)$ — функция; dx — дифференциал интеграла; $\int_{a,b}$ — определённый интеграл с известными пределами.

Моделирование функционального состояния животных в исследовании выполнялось методами кратковременного воздействия физических (гиперкапническая гипоксия, электрокожное воздействие болевого диапазона) и психологических (частичная иммобилизация, ситуационный стресс, связанный с помещением животного в незнакомую обстановку, моделирование агрессивности и ярости (тест «боя самцов») факторов [7, 19].

При гиперкапнической гипоксии экспериментальное животное помещается в герметичный стеклянный сосуд стандартной емкости. Концентрация CO_2 во вдыхаемой смеси составляет 4–5%, дефицит O_2 — 4,8–6%. Метод позволяет следить за поведением животного, регистрировать частоту дыхательных движений, а также фиксировать основной параметр — продолжительность жизни (критерием гибели служит момент полной остановки дыхания). В случае использования этой модели только для создания стрессового воздействия животное извлекается из-под колпака, не дожидаясь его гибели, при появлении первых признаков дискоординированного поведения.

Тест на электрокожное раздражение, вызывающее у крыс состояние тревоги, страха и болевого стресса, вплоть до шока,

осуществлялся в изолированной камере с отверстиями для воздухообмена, пол которой представляет собой металлические стержни, на которые подается пульсирующий ток такой величины, чтобы крыса не издавала звука в слышимом диапазоне (примерно 30–35 В). Стимуляцию осуществляли 10 мин, в течение которых крыса находилась под постоянным наблюдением.

Для проведения теста «боя самцов» животные парами помещались в клетку с электризованным полом, и в течение 5 мин записывалась их вокализация в обычном (комфортном) состоянии одним микрофоном у двух самцов одновременно. Затем в этой же клетке с помощью подачи тока (30–35 В), добившись агрессивного поведения самцов по отношению друг к другу, записывали их совместную УЗВ.

Частичную иммобилизацию (гипокинетический стресс) создавали путем помещения крысы на 2 ч в узкий пластиковый пенал с отверстием для дыхания, исключающий возможность каких-либо движений туловища в нем.

Формирование у животных состояния выраженного утомления проводилось на установке «ротарод» (горизонтальный врачающийся барабан). В ходе предварительного обучения животных выполнению методики подбиралась такая скорость вращения барабана (вал поднят на высоту 15 см от пола и покрыт мягким пористым материалом, диаметр вала — 7 см, скорость вращения — 1,5 об/сек), при которой животное может на нем удержаться 20–30 сек. После падения на токовую площадку животное, стимулированное электрическим током, запрыгивает на вал и в течение эксперимента передвигается на нем. Необходимость постоянно запрыгивать на вал способствует быстрому развитию утомления. При этом фиксируется время, спустя которое животное, несмотря на электрическую стимуляцию на токовой площадке, уже не может

запрыгнуть на вал [19]. УЗВ животных регистрировалась сразу после достижения стадии выраженного утомления.

Для решения одной из актуальных проблем современной психофармакологии, связанных с анализом категорий общности и различия в ряду психотропных средств, т.е. концепций психоунитропизма, применяется спектральный, в т.ч. кластерный, анализ, посредством которого удается выявить ряд количественных и качественных показателей, характеризующих влияние препаратов основных психотропных групп на функциональные состояния ЦНС [8].

Изменение психоэмоционального состояния животных с помощью введения фармакологических средств обеспечивалось применением следующих препаратов: транквилизатора бензодиазепиновой группы Диазепам (Релиум, Тархоминский фармацевтический завод «Польфа») в дозе 2 мг/кг; ноотропа с психоактивирующим действием Фенотропил («Щёлковский витаминный завод») в дозе 21 мг/кг; норадренергического стимулятора Атомоксетин (Страттера, «Eli Lilly») в дозе 1 мг/кг; центрального холинергического средства непрямого действия Галантамин («Каннонфарма») в дозе 1 мг/кг. Дозы исследуемых препаратов соответствовали средним терапевтическим для людей с учетом коэффициентов видового переноса для лабораторных животных (для крыс — 5,9). Все исследуемые препараты вводились внутрижелудочно с помощью металлического зонда, однократно, в объеме 0,2–0,5 мл за 0,5–1 ч до начала исследования.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Анализ данных» процессоре электронных таблиц Microsoft Excel, а также специализированной программе Statistica v.10 методами частотного, дисперсионного, корреляционного, мультифакторного и кластерного анализа.

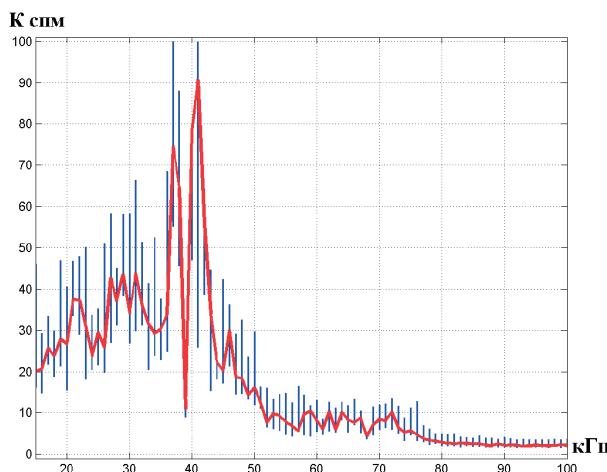


Рис. 1. УЗВ крыс в спокойном комфорtnом состоянии. По оси абсцисс — частота, кГц; по оси ординат — спектральная плотность мощности (Кспм). Синие линии — 95% доверительный интервал.

Fig. 1. USV of rats in a calm, comfortable state. The abscissa axis shows frequency, kHz; the ordinate axis shows spectral power density (Kcpm). Blue lines indicate the 95% confidence interval.

Результаты и их обсуждение

В состоянии психологического комфорта (спокойное бодрствование) картина УЗВ у половозрелых крыс линии WAG/GY характеризуется наличием доминантного пика УЗВ в частотном диапазоне 31–45 кГц (наиболее часто — 36–40 кГц) при отсутствии высокоамплитудных пиков в других частотных диапазонах (рис. 1).

При воздействии стрессовых факторов (например, электрокожное раздражение) отмечается появление высокоамплитудных ультразвуковых сигналов в диапазоне менее 30, 48–52 и 60–65 кГц. СПМ УЗВ в состоянии «боя самцов» характеризовалась ростом на несколько порядков в диапазонах 20–30 (максимальный пик — в области 22–23 кГц) и 45–70 кГц. При кислородном

Таблица. Влияние стрессовых факторов на спектральные характеристики УЗВ крыс (локализация доминантных пиков) [6]

Table. The influence of stress factors on the spectral characteristics of the USV of rats (localization of dominant peaks) [6]

Стресс-фактор	Частотные диапазоны (кГц)				
	Менее 20	20–30	31–45	45–75	Более 75
Комфорт			+++		
Ограничение подвижности		+++		+	
Гипоксия	++++	+++			
Электрокожное раздражение		++++		+++	
Бой самцов	++	++++		++	
Утомление				++	
Ситуационный стресс		+++		+	
Постстрессовое состояние	+	+	+	++	

Примечание: количество знаков «+» отражает амплитуду доминантного пика.

Note: number of “+” signs reflects the amplitude of the dominant peak.

голодании СПМ УЗВ крыс снижалась практически на всем исследуемом частотном диапазоне, кроме промежутка до 20 кГц. Наибольшее снижение наблюдалось в «диапазоне комфорта». Максимальные значения СПМ обнаружены на частоте около 18 кГц. Дополнительный пик обнаружен в области 25–26 кГц. Наблюдаемый эффект, по всей видимости, связан с сильнейшим стрессовым влиянием гипоксии, вызывающим приближение УЗВ крыс к слышимому диапазону (и, вероятно, «крику о помощи»), что абсолютно не характерно для их обычного состояния [6, 19, 21].

Данные о перестройке частотных характеристик максимальных пиков УЗВ под влиянием стрессовых факторов представлены в таблице. Появление высокоамплитудных пиков УЗВ в частотном диапазоне 20–30 кГц свидетельствует об острых стрессовых воздействиях, причем чем выраженнее стресс, тем «громче» происходит вокализация в этом диапазоне. Этот диапазон может быть охарактеризован как отражающий тревогу, напряжение (или умеренный дискомфорт при низких амплитудах УЗВ). Вовлечение в УЗВ частотного диапазона менее 20 кГц свидетельствует об экстремальном, опасном для жизни состоянии животного. Появление основного или дополнительных пиков в диапазоне 45–75 кГц свидетельствует о дискомфортном состоянии животных или их астенизации (появление при утомлении, постстрессовых состояниях). Для УЗВ высокочастотного диапазона (75 и более кГц) интерпретируемых признаков на этом этапе работы не выявлено.

Применение фармакологических средств и нейротоксикантов позволяет изменить функциональное состояние животных, что также может проявиться в картине их УЗВ [4, 9, 15, 20, 27], при этом для выявления некоторых специфических видов психо-фармакологической активности необходимо предварительно смоделировать измененное

состояние у животных (эмоциональный стресс, депрессию, утомление и т.д.).

В настоящее время весьма перспективной выглядит привлечение методики УЗВ для поиска средств лечения расстройств аутического спектра и моделирования этого патологического состояния [3], доклинической оценки различных биологически активных веществ природного происхождения [2, 5].

Как отмечалось выше, в качестве дополнительной шкалы в интерпретации результатов оценки УЗВ также должна учитываться интенсивность вокализации. Проведенные исследования показали, что в состоянии спокойного бодрствования в комфортных для животного условиях интенсивность вокализации находится в диапазоне 75–150 эпизодов/час. Более интенсивная вокализация (150–400 эпизодов/час) была характерна для животных, находящихся в состоянии напряжения, возбуждения, дискомфорта, а более низкая (ниже 75 эпизодов/час) свидетельствует о гипоактивном состоянии, заторможенности, угнетении нервной системы.

Опираясь на полученные в процессе работы в данном направлении результаты, а также на имеющиеся литературные сведения по преобладанию «комфортного» или «дискомфортного» диапазона, нами предложена диагностическая матрица УЗВ-сигналов (рис. 2), позволяющая на основании частотных диапазонов доминирующих спектральных пиков идентифицировать психоэмоциональное состояние животных, а в исследованиях с моделированием эмоционально-значимых состояний и исследованиях психофармакологических средств — также соответствующий эффект изучаемых соединений.

Заключение

Проведенный анализ литературы и собственных экспериментальных данных по ультразвуковой вокализации животных

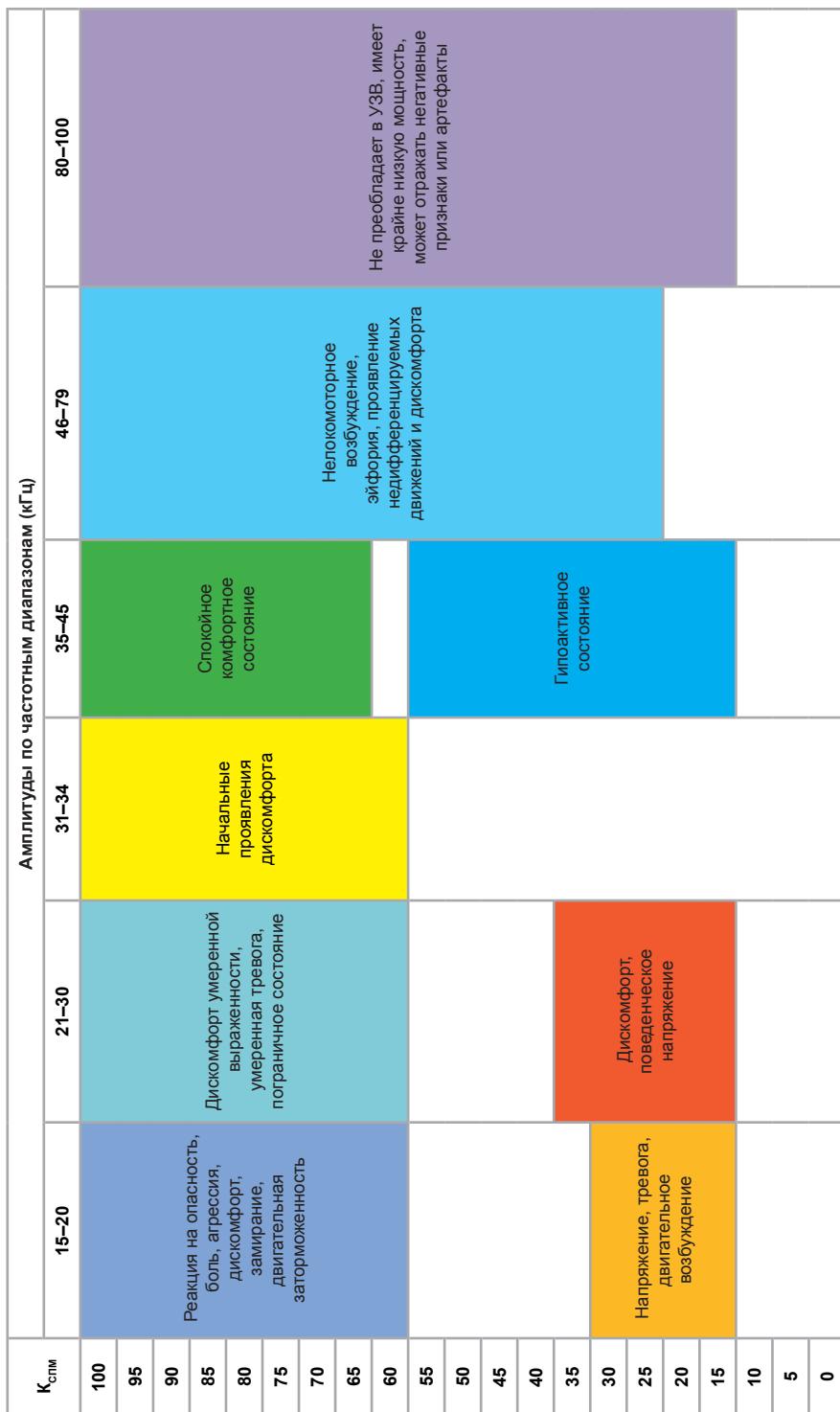


Рис. 2. Диагностическая матрица интерпретации УЗВ-сигналов.

Примечание: амплитуды СТМ менее 10 ед. никак не считаются и к диагностической матрице не применимы.

Fig. 2. Diagnostic matrix for interpreting of USV signs.

Note: PSD amplitudes less than 10 units are not considered as peaks and are not applicable to the diagnostic matrix.

подтвердил возможность идентификации эмоциональных состояний лабораторных животных по результатам частотного анализа ультразвуковой вокализации. Оптимальными объектами исследования в экспериментах с оценкой УЗВ являются лабораторные крысы. Применение для интерпретации полученных результатов УЗВ-исследований разработанной диагностической матрицы позволяет идентифицировать такие нейрофизиологические феномены, как стресс, тревога и напряжение, реакция на экстремальные по интенсивности воздействия, дискомфортные и комфортные эмоциональные состояния, утомление, за-

торможенность и угнетение, постстрессорные состояния. Изменения в картине УЗВ под влиянием фармакологических средств позволяют на скрининговом уровне выявить признаки анксиолитического, седативного, антиастенического и активирующего действия биологически активных веществ, что делает методику исследования УЗВ ценным инструментом доклинического исследования медицинских технологий и нейротропных лекарственных средств. Методика исследования феномена ультразвуковой вокализации у крыс может широко использоваться при моделировании различных заболеваний и пограничных состояний ЦНС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Гаврилов В.В. Кооперация и ультразвуковая коммуникация у крыс. *Когнитивные исследования*. Вып. 7. Под ред. Д.В. Ушакова, А.А. Медынцева. М.: ИП РАН, 2017:81–91. [Gavrilov V.V. Kooperaciya i ul'trazvukovaya kommunikaciya u krys [Cooperation and ultrasonic communication in rats]. *Kognitivnye issledovaniya* [Cognitive studies]. Iss. 7. Ed. by D.V. Ushakov, A.A. Medyntsev. Moscow: IP RAN Publ. 2017:81–91. (In Russian)].
- Гасанов М.Т., Фокин Ю.В., Люблинский С.Л., Алимкина О.В., Табоякова Л.А., Каркищенко В.Н. Доклинические исследования эффективности и безопасности комплекса биологически активных веществ, выделенных из мускуса кабарги сибирской, в липосомированной лекарственной форме. *Биомедицина*. 2022;18(4):48–62. [Gasanov M.T., Fokin Yu.V., Lyublinskiy S.L., Alimkina O.V., Taboyakova L.A., Karkischenko V.N. Doklinicheskie issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti kompleksa biologicheski aktivnykh veshchestv, vydelennykh iz muskusa kabargi sibirskoj, v liposomirovannoj lekarstvennoj forme [Preclinical studies of the efficacy and safety of a complex of biologically active substances isolated from Siberian musk deer musk in liposomal dosage form]. *Biomedicina* [Journal Biomed]. 2022;18(4):48–62. (In Russian)].
- Громова Д.С., Павлова О.Н., Мякишева Ю.В., Попова Н.Р. Обзор подходов к моделированию расстройств аутистического спектра у животных и изучение эффективности моделей в биомедицинских исследованиях (обзор проблемы). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2024;4:14–21. [Gromova D.S., Pavlova O.N., Myakisheva Yu.V., Popova N.R. Obzor podkhodov k modelirovaniyu rasstrojstv autisticheskogo spektra u zhivotnyh i izuchenie effektivnosti modelej v biomedicinskikh issledovaniyah (obzor problemy) [Review of approaches to modeling autism spectrum disorders in animals and studying the effectiveness of models in biomedical research (review of the problem)]. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnyh issledovanij* [Laboratory animals for scientific research]. 2024;4:14–21. (In Russian)].
- Запекин С.Г., Шапошников К.В., Суслов Н.И., Кульпин П.В., Фёдорова Ю.С. Преимущества методики регистрации ультразвуковых вокализаций при исследовании анксиолитической активности фармакологических субстанций. *Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины*. Сб. мат-лов конгресса молодых ученых. Томск, 2020:485–489. [Zapekin S.G., Shaposhnikov K.V., Suslov N.I., Kulpin P.V., Fedorova Yu.S. Preimushchestva metodiki registracii ul'trazvukovyh vokalizacij pri issledovanii anksioliticheskoy aktivnosti farmakologicheskikh substancij [Advantages of the method of recording ultrasonic vocalizations in the study of the anxiolytic activity of pharmacological substances]. *Aktual'nye voprosy fundamental'noj i klinicheskoj mediciny* [Current issues in fundamental and clinical medicine]. Sb. mat-lov kongressa molodyh uchenyh [Collection of materials of the congress of young scientists]. Tomsk, 2020:485–489. (In Russian)].
- Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Чайванов Д.Б., Чудина Ю.А., Николаев А.А. Влияние транскраниальной низкочастотной электростимуляции головного мозга на спектральные характеристики ультразвуковой вокализации мини-свиней светлогорской популяции. *Биомедицина*. 2015;3:20–26. [Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Chayvanov D.B., Chudina Yu.A., Nikolaev A.A. Vliyanie transkrinal'noj nizkochastotnoj elektrostimulyacii golovnogo

- mozga na spektral'nye harakteristiki ul'trazvukovoj vokalizacii mini-svinej svetlogorskoy populyacii [The influence of transcranial low-frequency electrical stimulation of the brain on the spectral characteristics of ultrasonic vocalization of minipigs of the Svetlogorsk population]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2015;3:20–26. (In Russian).
6. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Шустов Е.Б. Анализ поведенческих характеристик и ультразвуковой вокализации лабораторных крыс при фармакологической коррекции их психоэмоционального состояния. *Биомедицина*. 2015;3:33–42. [Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Shustov E.B. Analiz povedencheskih harakteristik i ul'trazvukovoj vokalizacii laboratornyh krys pri farmakologicheskoy korrekciy ix psihoemocional'nogo sostoyaniya [Analysis of behavioral characteristics and ultrasonic vocalization of laboratory rats during pharmacological correction of their psychoemotional state]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2015;3:33–42. (In Russian)].
7. Каркищенко Н.Н. *Основы биомоделирования*. М.: Изд-во ВПК, 2004:607. [Karkischenko N.N. *Osnovy biomodelirovaniya [Fundamentals of biomodeling]*. Moscow: Izd-vo VPK, 2004:607. (In Russian)].
8. Каркищенко Н.Н. *Психоунитропизм лекарственных средств*. М.: Медицина, 1993:208. [Karkischenko N.N. *Psihounitropizm lekarstvennyh sredstv [Psychounitropism of drugs]*. Moscow: Medicina Publ., 1993:208. (In Russian)].
9. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Сахаров Д.С., Алимкина О.В. Роль нейромедиаторных систем мозга в генерации ультразвуковой вокализации и ее корреляции с поведением животных. *Биомедицина*. 2011;4:8–18. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Sakharov D.S., Alimkina O.V. Rol' nejromediatornyh sistem mozga v generacii ul'trazvukovoj vokalizacii i ee korrelyacii s povedeniem zhivotnyh [The role of neurotransmitter systems of the brain in the generation of ultrasonic vocalization and its correlation with animal behavior]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2011;4:8–18. (In Russian)].
10. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Николаев А.А., Чудина Ю.А., Чайванов Д.Б., Емельянова А.Е. Информативные параметры ультразвуковой вокализации кроликов при высоко- и низкочастотной транскраниальной электростимуляции. *Биомедицина*. 2017;4:46–52. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Nikolaev A.A., Chudina Yu.A., Chayvanov D.B., Emelyanova A.E. Informativnye parametry ul'trazvukovoj vokalizacii krolikov pri vysoko- i nizkochastotnoj transkranial'noj elektrostimulyacii [Informative parameters of ultrasonic vocalization of rabbits during high- and low-frequency transcranial electrical stimulation]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2017;4:46–52. (In Russian)].
11. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Сахаров Д.С., Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Чайванов Д.Б. Ультразвуковая вокализация и ее информативные параметры у животных и человека. *Биомедицина*. 2011;1:4–23. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Sakharov D.S., Karkischenko V.N., Kapanadze G.D., Chaivanov D.B. Ul'trazvukovaya vokalizaciya i ee informativnye parametry u zhivotnyh i cheloveka [Ultrasonic vocalization and its informative parameters in animals and humans]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2011;1:4–23. (In Russian)].
12. Каркищенко Н.Н., Чайванов Д.Б., Фокин Ю.В. Рекомендации по устранению шумов при записи параметров ультразвуковой вокализации животных и человека. *Вестник психофизиологии*. 2012;1:45–47. [Karkischenko N.N., Chayvanov D.B., Fokin Yu.V. Rekomendacii po ustraneniyu shumov pri zapisi parametrov ul'trazvukovoj vokalizacii zhivotnyh i cheloveka [Recommendations for eliminating noise when recording ultrasonic vocalization parameters of animals and humans]. *Vestnik psihofiziologii [Bulletin of Psychophysiology]*. 2012;1:45–47. (In Russian)].
13. Лупанова А.С. Сравнительный анализ вокализаций диких и линейных домовых мышей (*Mus musculus*). *Акустический журнал*. 2024;70(S5):54. [Lupanova A.S. Sravnitel'nyj analiz vokalizacij dikih i linejnyh domovyh myshej (*Mus musculus*) [Comparative analysis of vocalizations of wild and linear house mice (*Mus musculus*)]. *Acoustic journal*. 2024;70(S5):54. (In Russian)].
14. Музыко Е.А., Лукина А.С., Карелина Д.А., Тарасов А.С., Перфилова В.Н., Фролов Е.М., Фролов М.Ю. Исследование поведенческих реакций и длительности ультразвуковой вокализации у крысят от стрессированных в период беременности самок. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(3):117–123. [Muzyko E.A., Lukina A.S., Karelina D.A., Tarasov A.S., Perfilova V.N., Frolov E.M., Frolov M. Yu. Issledovanie povedencheskikh reakcij i dlitel'nosti ul'trazvukovoj vokalizacii u krysyat ot stressirovannyh v period beremennosti samok [Study of behavioral reactions and duration of ultrasonic vocalization in rat pups from females stressed during pregnancy]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(3):117–123. (In Russian)].
15. Нестерова Ю.В., Всяких О.В., Кульпин П.В., Поветьева Т.Н., Зюзков Г.Н., Суслов Н.И., Жданов В.В., Лосев Е.А. Сравнительное исследование анксиолитической активности зонгорина в приподнятом крестообразном лабиринте и методом регистрации ультразвуковых вокализаций. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024;177(5):612–616. [Nesterova Yu.V., Vsyakikh O.V., Kulpin P.V., Povetyeva T.N., Zuzkov G.N., Suslov N.I., Zhdanov V.V., Losev E.A. Sravnitel'noe issledovanie anksioliticheskoi aktivnosti zongorina v pripodnyatom krestoobraznom labirinte i metodom registracii ul'trazvukovyh vokalizacij [Comparative study of the anxiolytic activity of songoreine in the elevated plus maze and by recording ultra-

- sonic vocalizations]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;177(5):612–616. (In Russian)].
16. Пьяченко Г.А., Урыбаев Ю.В., Ноздрин В.И. Совместное применение комплексов LABORAS и SONOTRACK при исследовании поведенческих реакций у крыс. Ученые записки Орловского государственного университета. Сер.: Естественные, технические и медицинские науки. 2013;6:238–242. [Pyavchenko G.A., Urybaev Yu.V., Nozdrin V.I. Sovmestnoe primenenie kompleksov LABORAS i SONOTRACK pri issledovanii povedenskikh reakcij u krys [Combined use of the LABORAS and SONOTRACK systems in studying behavioral responses in rats]. *Uchenye zapiski Orlowskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Estestvennye, tehnicheskie i medicinskie nauki* [Scientific Notes of Oryol State University. Series: Natural, Technical and Medical Sciences]. 2013;6:238–242. (In Russian)].
17. Рига В.Д., Ребик А.А., Смирнов К.С., Сысоева О.В., Мидзяновская И.С. Ультразвуковая вокализация как маркер нарушений зоосоциального взаимодействия у крыс. Сб. тезисов XXVI научной школы — конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. М., 2022:257–261. [Riga V.D., Rebik A.A., Smirnov K.S., Sysoeva O.V., Midzyanovskaya I.S. Ul'trazvukovaya vokalizaciya kak marker narushenij zoosocial'nogo vzaimodejstviya u krys [Ultrasonic vocalization as a marker of disturbances in zoosocial interaction in rats]. Sb. tezisov XXVI nauchnoj shkoly-konferencii molodyh uchenykh po fiziologii vysshej nervnoj deyatelnosti i neyrofiziologii [Collection of abstracts of the XXVI scientific school-conference of young scientists on the physiology of higher nervous activity and neurophysiology]. Moscow, 2022:257–261. (In Russian)].
18. Ситникова Е.Ю. Ультразвуковая вокализация лабораторных крыс как новый источник информации для экспериментатора. Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях. Труды VIII Всеросс. конф. Нижний Новгород, 2023:146–147. [Sitnikova E.Yu. Ul'trazvukovaya vokalizaciya laboratornyh krys kak novyy istochnik informacii dlya eksperimentatora [Ultrasonic vocalization of laboratory rats as a new source of information for the experimenter]. *Nelinejnaya dinamika v kognitivnyh issledovaniyah* [Nonlinear dynamics in cognitive research]. Trudy VIII Vseross. konf. [Proceedings of the VIII All-Russian Conf.]. Nizhny Novgorod, 2023:146–147. (In Russian)].
19. Фокин Ю.В. Применение анализа ультразвуковой вокализации лабораторных животных в биомедицинских и доклинических исследованиях: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.: НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, 2014:28. [Fokin Yu.V. Primenenie analiza ul'trazvukovoj vokalizacii laboratornyh zhivotnyh v biomedicinskikh i doklinicheskikh issledovaniyah [Application of Ultrasonic Vocalization Analysis of Laboratory Animals in Biomedical and Preclinical Research]. Abstract of Dissertation ... Cand. Sci. (Biol.). Moscow: NII normal'noj fiziologii im. P.K. Anohina RAMN Publ., 2014:28. (In Russian)].
20. Фокин Ю.В., Берзина А.Г., Каркищенко В.Н., Алимкина О.В., Гамалея Н.Б. Влияние разных доз этанола на ультразвуковую вокализацию крыс. Биомедицина. 2015;1:45–53. [Fokin Yu.V., Berzina A.G., Karkischenko V.N., Alimkina O.V., Gamaleya N.B. Vliyanie raznyh doz etanol'a na ul'trazvukovuyu vokalizaciyu krys [Effect of different doses of ethanol on ultrasonic vocalization of rats]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2015;1:45–53. (In Russian)].
21. Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н. Вокализация крыс в ультразвуковом диапазоне как модель оценки стрессового влияния обездвиживания, электроожогового раздражения, физической нагрузки и фармакодинамики лекарств. Биомедицина. 2010;5:17–21. [Fokin Yu.V., Karkischenko V.N. Vokalizaciya krys v ul'trazvukovom diapazone kak model' ocenki stressovogo vliyanija obezdzhivaniya, elektrokozhnogo razdrazheniya, fizicheskoy nagruzki i farmakodinamiki lekarstv [Vocalization of rats in the ultrasonic range as a model for assessing the stressful effect of immobilization, electrocutaneous stimulation, physical activity and pharmacodynamics of drugs]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2010;5:17–21. (In Russian)].
22. Knutson B., Burgdorf J., Panksepp J. Ultrasonic vocalizations as indices of affective states in rats. *Psychol. Bull.* 2002;128:961–977.
23. Liu Ya., Cotton J.A., Shen B., Han X., Rossiter S.J., Zhang Sh. Convergent sequence evolution between echolocating bats and dolphins. *Current Biology*. 2010;20(2):R53–R54.
24. Panksepp J., Burgdorf J. “Laughing” rats and the evolutionary antecedents of human joy? *Physiology and Behavior*. 2003;79:533–547.
25. Portfors C.V. Types and functions of ultrasonic vocalizations in laboratory rats and mice. *J. Am. Ass. Lab. An. Sci.* 2007;46(1):28–34.
26. Sanchez C. Stress-induced vocalization in adult animals. A valid model of anxiety? *Eur. J. Pharmacol.* 2003;28(463(1–3)):133–143.
27. Wöhr M., Borta A., Schwarting R.K.W. Overt behavior and ultrasonic vocalization in fear conditioning paradigm: A dose-response study in the rat. *Neurobio Learn Mem.* 2005;84:228–240.
28. Zippelius H.M., Schleidt W.M. Ultraschall-Laute bei jungen Mäusen. *Naturwissenschaften*. 1956;43:502.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

e-mail: niknik2808@yandex.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

Evgeny B. Shustov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: shustov-msk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-39-43>



ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЛЯТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА МЫШАХ

И.Б. Алчинова*, М.В. Полякова, Ф.А. Садовников

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

Целью работы было оценить основные гематологические параметры и субфракционный состав сыворотки крови мышей при моделировании длительной гипокинезии. Моделирование гипокинезии осуществляли путем размещения тела животного специальном стакане и фиксации за хвост в течение 14 сут. Гематологические показатели определяли на гематологическом анализаторе, субфракционный состав сыворотки — методом лазерной корреляционной спектроскопии. После 14-суточной гипокинезии у мышей наблюдали значимое повышение числа нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов. Также было показано значимое повышение количества циркулирующих эритроцитов. Субфракционный состав сыворотки крови мышей после гипокинезии отличался значимым увеличением вклада в светорассеяние частиц радиусом от 91,26 до 165,57 нм. Моделирование длительной гипокинезии на лабораторных животных позволит разработать подходы для профилактики и лечения последствий снижения двигательной активности.

Ключевые слова: гипокинезия, показатели крови, лазерная корреляционная спектроскопия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания FGFU-2025-0003 «Оценка физиологического баланса организма при воздействии экстремальных факторов среды» ФГБНУ «НИИОПП».

Для цитирования: Алчинова И.Б., Полякова М.В., Садовников Ф.М. Изменение параметров системы крови при моделировании длительной гипокинезии на мышах. *Биомедицина*. 2025;21(4):39–43.
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-39-43>

Поступила 14.04.2025

Принята после доработки 20.10.2025

Опубликована 10.12.2025

CHANGES IN BLOOD SYSTEM PARAMETERS IN MOUSE MODELING OF LONG-TERM HYPOKINESIA

Irina B. Alchinova*, Margarita V. Polyakova, Fedor A. Sadovnikov

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

In this study, we evaluate the main hematological parameters and subfractional composition of mouse blood serum when modeling long-term hypokinesia. Hypokinesia was induced by placing the animal in a special glass and its fixation by the tail for 14 days. Hematological parameters were determined by a hematological analyzer; the subfractional composition of the serum were studied by laser correlation spectroscopy. Following 14-day hypokinesia, mice showed a significant increase in the number of neutrophils and a decrease in the number of lymphocytes. A significant increase in the number of circulating erythrocytes was also detected. The subfractional composition of mouse blood serum after hypokinesia was distinguished by a significant increase in the contribution to light scattering of particles with a radius

of 91.26 to 165.57 nm. Modeling long-term hypokinesia in laboratory animals is essential for developing approaches to the prevention and treatment of the consequences of decreased motor activity.

Keywords: hypokinesia, blood parameters, laser correlation spectroscopy

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

Funding: the work was carried out within the framework of the state assignment FGFU-2025-0003 "Assessment of the physiological balance of the body under the influence of extreme environmental factors" of the Research Institute of General Pathology and Pathophysiology.

For citation: Alchinova I.I., Polyakova M.V., Sadovnikov F.A. Changes in Blood System Parameters in Mouse Modeling of Long-Term Hypokinesia. *Journal Biomed.* 2025;21(4):39–43. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-39-43>

Submitted 14.04.2025

Revised 20.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Гипокинезия — это состояние, при котором наблюдается снижение двигательной активности организма. Она может быть связана с психическими расстройствами и длительным бездействием из-за болезни, приемом лекарств. Гипокинезия также является составляющей при моделировании сложных физиологических процессов, например моделировании условий невесомости в условиях Земли [1, 8]. В настоящее время развитие транспорта, компьютерных технологий, возможность дистанционной работы по сети Интернет создают предпосылки для снижения мышечной активности человека.

Целью работы было оценить основные гематологические параметры и субфракционный состав сыворотки крови мышей при моделировании длительной гипокинезии.

Материалы и методы

Моделирование гипокинезии осуществляли путем размещения тела животного в специальном стакане и фиксации за хвост в течение 14 сут. Голова, плечевой пояс и передние конечности оставались свободными. Корм и вода находились в постоянном доступе. Мыши размещались по 4 особи в клетке и имели возможность частичных социальных контактов. Данный способ

размещения животного являлся контрольным для моделирования условий антиортостатической гипокинезии у мышей. Забор крови производился при декапитации в пробирки типа Vacutte с К2ЭДТА и в пробирки для получения сыворотки. Показатели крови определяли на гематологическом анализаторе DYMIND (Китай). Субфракционный состав сыворотки крови оценивали методом лазерной корреляционной спектроскопии [6]. Данные представлены в виде средних с разбросами. Материалы исследований обработаны статистически с использованием программного пакета Statistica 8. Для оценки отличий показателей от контрольных применяли критерий Манна — Уитни. Изменения считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Состояние гипокинезии для мелких лабораторных животных является значительным стрессовым воздействием. Моделирование гипокинезии на крысах показало, что стадия острой стрессовой реакции длится до 5 сут. В этот период животные теряли вес, а в крови увеличивалось количество катехоламинов и глюкокортикоидов. Кроме того, при стрессе увеличение концентрации специфических гормонов в крови приводило к гибели лимфоцитов в тимусе [5].

После 14-суточной гипокинезии у мышей наблюдали значимое повышение числа нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов как в абсолютных, так и в относительных значениях (рис. 1А).

Снижение количества лимфоцитов в данном случае можно связать с реакцией

на стресс и истощением лимфоидных органов, повышение нейтрофилов является защитной реакцией на изменение и активацию патологической микробной флоры.

Было обнаружено значимое повышение количества циркулирующих эритроцитов (рис. 1Б). При этом другие показатели

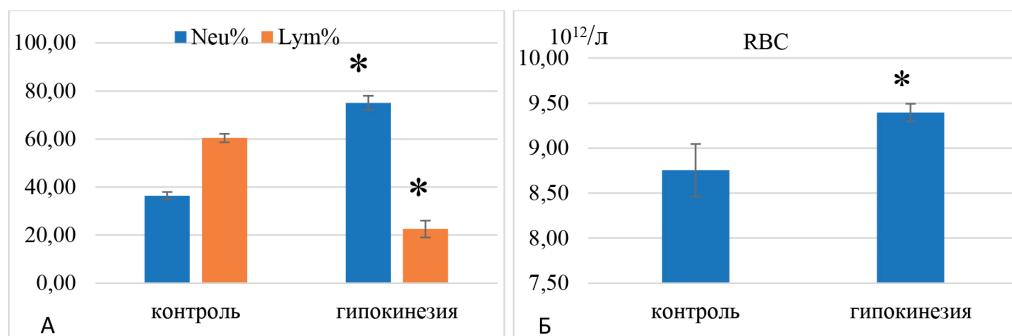


Рис. 1. Гематологические показатели мышей: А — соотношение нейтрофилов (Neu) и лимфоцитов (Lym) в процентах, * — достоверная разница по сравнению с контрольными значениями, $p<0,05$ (критерий Манна — Уитни); Б — среднее содержание эритроцитов (RBC), * — достоверная разница по сравнению с контрольными значениями, $p<0,05$ (критерий Манна — Уитни).

Fig. 1. Hematological parameters of mice: A — the ratio of neutrophils (Neu) and lymphocytes (Lym), %, * — significant difference compared to control values, $p<0.05$ (Mann–Whitney test); B — mean erythrocyte content (RBC), * — significant difference compared to the control, $p<0.05$ (Mann–Whitney test).

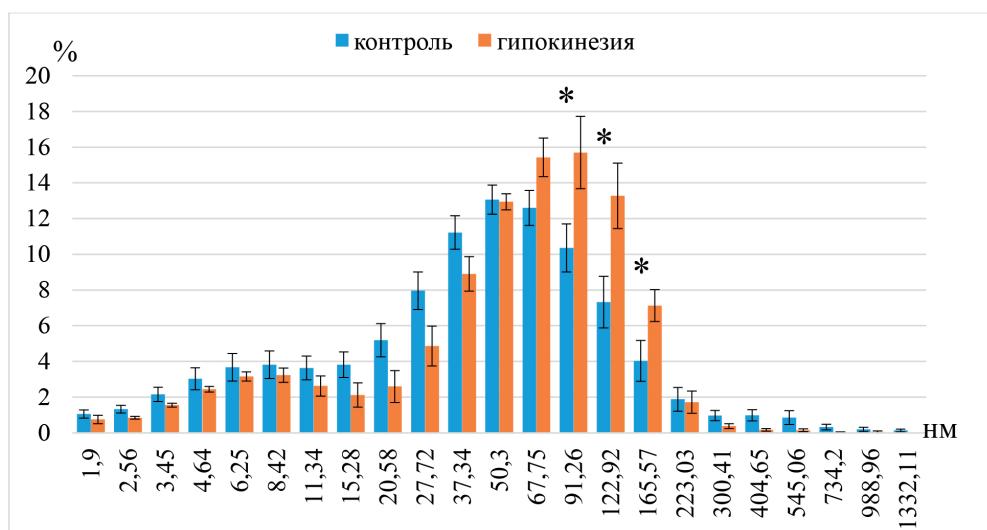


Рис. 2. Лазерные корреляционные гистограммы сыворотки крови мышей. * — достоверная разница по сравнению с контрольными значениями, $p<0,05$ (критерий Манна — Уитни).

Fig. 2. Laser correlation histograms of mouse blood serum. * — significant difference compared to the control, $p<0.05$ (Mann–Whitney test).

«красной крови» в группе Гипокинезия (уровень гемоглобина, гематокрит, средний размер эритроцита) не отличались от контрольных значений.

Снижение двигательной активности способствует резкому снижению активности миокарда и расстройству кровообращения [4], что приводит к развитию тканевой гипоксии. Компенсаторной реакцией на это является наблюдаемое нами повышение числа эритроцитов (рис. 1Б).

Длительное ограничение движения и высокий уровень стресса меняют соотношение анаболических и катаболических процессов. Гипокинезия напрямую приводит к снижению массы скелетных мышц [3], вызывает дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем, влияет на гормональный фон [5]. Интегральным показателем, позволяющим охарактеризовать соотношение процессов анаболизма и катаболизма, является субфракционный состав сыворотки крови.

После длительной гипокинезии значительно увеличивается вклад в светорассеяние частиц радиусом от 91,26 до 165,57 нм (рис. 2), что свидетельствует о повышении процессов деструкции и появления в сыворотке крови гликопротеидов, липопротеинов высокой плотности и модифицированных липопротеинов низкой плотности [7, 2].

Заключение

В современных условиях развития научно-технического прогресса возрастает количество людей из разных возрастных групп, для которых снижение двигательной активности является нормой. В таких условиях гипокинезия и гиподинамия становятся социальными проблемами, т.к. вызывают рост числа заболеваний. Моделирование длительной гипокинезии на лабораторных животных позволит разработать подходы для профилактики и лечения последствий снижения двигательной активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Агеева В.А., Самусев Р.П. Морфологические особенности тимуса растущего организма в условиях длительного иммобилизационного стресса. *Морфологические ведомости (приложение)*. 2004;1–2:4–5. [Ageeava V.A., Samusev R.P. Morfologicheskie osobennosti timusa rastushchego organizma v usloviiyah dlitel'nogo immobilizacionnogo stressa [Morphological features of the thymus of a growing organism under conditions of prolonged immobilization stress]. *Morfologicheskie vedomosti (prilozhenie)*]. 2004;1–2:4–5. (In Russian)].
2. Алчинова И.Б., Шайбонов Б.Б., Пучкова А.А., Карганов М.Ю. Активация системы комплемента и изменения в содержании модифицированных липопротеинов при антиортостатической гипокинезии у человека и мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024;178(10):412–416. [Alchinova I.B., Shoibonov B.B., Puchkova A.A., Karganov M.Yu. Aktivaciya sistemy komplementa i izmeneniya v soderzhanii modifikasirovannyh lipoproteinov pri antiortostaticheskoy gipokinezii u cheloveka i myshej [Activation of the complement system and changes in the content of modified lipoproteins during antiorthostatic hypokinesia in humans and mice]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;178(10):412–416. (In Russian)].
3. Атьков О.Ю., Бедненко В.С. Гипокинезия, невесомость: клинические и физиологические аспекты. М.: Наука, 1989:304. [Atkov O.Yu., Bednenko V.S. *Gipokineziya, nevesomost'*: klinicheskie i fiziologicheskie aspekty [Hypokinesia, weightlessness: clinical and physiological aspects]. Moscow: Nauka Publ., 1989:304. (In Russian)].
4. Камскова Ю.Г. Изменение антиоксидантного статуса и уровня ПОЛ в крови и печени в динамике 30-суточной гипокинезии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001;132(10):387–389. [Kamskova Yu.G. Izmenenie antioxidsantnogo statusa i urovnya POL v krovi i pecheni v dinamike 30-sutochnoj gipokinezii [Changes in antioxidant status and LPO level in blood and liver in the dynamics of 30-day hypokinesia]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2001;132(10):387–389. (In Russian)].
5. Dumaeva Z.N., Yuldasheva G.A., Olimova M.Sh., Sirojiddinova S.M., and Dumaeva M.Sh. Origin of hypokinesia and general impact on the human body. *Eura. Scie. Hera.* 2022;8:1–11.

6. Karganov M., Alchinova I., Arkhipova E., Skalny A.V. Laser Correlation Spectroscopy: Nutritional, Ecological and Toxic Aspects. Ed. by A.N. Misra. *Biophysics*. 2012:1–16. DOI: 10.5772/35254.
7. <https://www.dissertcat.com/content/vliyanie-dlitelnoi-gipokinezii-na-soderzhanie-lipidnykh-metabolitov-v-krovi-i-uroven-ikh-per>
8. <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-adaptatsii-organizma-pri-gipokinezii>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Полякова Маргарита Вячеславовна, к.б.н.,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
e-mail: [nedzumy@bk.ru](mailto nedzumy@bk.ru)

Садовников Федор Алексеевич, ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
e-mail: fedor.sadovnikov.2000@yandex.ru

Irina B. Alchinova*, Cand. Sci. (Biol.), Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;

e-mail: alchinovairina@yandex.ru

Margarita V. Polyakova, Cand. Sci. (Biol.), Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;

e-mail: [nedzumy@bk.ru](mailto nedzumy@bk.ru)

Fedor A. Sadovnikov, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology;

e-mail: fedor.sadovnikov.2000@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ВЛИЯНИЕ ХОЛИНА БИТАРТРАТА НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА ПОРОСЯТ

Н.В. Белова, К.С. Остренко*, 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

Окислительный стресс (ОС) при воспалительных процессах влияет на микробиоту кишечника. Холин может действовать как донор метила для снижения уровня глутатиона в мозге, блокируя развитие ОС и препятствуя развитию воспалительных процессов, что является профилактикой нарушения дисбиотических состояний. Цель исследования — изучить влияние холина битартрата (ХБ) на микробиоту толстого кишечника свиней в период интенсивного роста. ХБ в составе основного рациона влиял на качественный и количественный состав микробиоты: увеличивалась доля нормофлоры, уменьшалась доля и представительство патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. ХБ способствовал работе микроорганизмов, выделяющих метаболиты с высокой нейромедиаторной активностью, росту доли филумов продуцентов лактата — активатора кишечных макрофагов.

Ключевые слова: микробиота, окислительный стресс, холин битартрат, пороссята, дисбактериоз
Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания № 124020200032-4.

Для цитирования: Белова Н.В., Остренко К.С., Колоскова Е.М. Влияние холина битартрата на микробиоту кишечника пороссят. *Биомедицина*. 2025;21(4):44–48. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-44-48>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 10.09.2025

Опубликована 10.12.2025

EFFECT OF CHOLINE BITARTRATE ON THE INTESTINAL MICROBIOTA OF PIGLETS

Nadezhda V. Belova, Konstantin S. Ostrenko*, Elena M. Koloskova

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 Acad. L.K. Ernst
249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institute Village

Oxidative stress (OS) associated with inflammatory processes affects the intestinal microbiota. Choline can act as a methyl donor and reduce the level of glutathione in the brain, inhibiting the development of OS and inflammatory processes. In turn, this contributes to prevention of dysbiotic disorders. In this work, we study the effect of choline bitartrate (CB) on the microbiota of the large intestine of pigs during the period of intensive growth. CB introduced as part of the main diet was found to affect the qualitative and quantitative composition of the microbiota. Thus, the proportion of normoflora increased, while the proportion and representation of pathogenic and opportunistic microorganisms decreased. CB contributed to the work of microorganisms secreting metabolites with high neurotransmitter activity and led to an increase in the proportion of phylum producers of lactate, an activator of intestinal macrophages.

Keywords: microbiome, oxidative stress, choline bitartrate, piglets, dysbiosis

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

Funding: the work was performed within the framework of the state assignment No. 124020200032-4.

For citation: Belova N.V., Ostrenko K.S., Koloskova E.M. Effect of Choline Bitartrate on the Gut Microbiota of Piglets. *Journal Biomed.* 2025;21(4):44–48. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-44-48>

Submitted 01.04.2025

Revised 10.09.2025

Published 10.12.2025

Введение

Микробиоту кишечника можно рассматривать как реальный орган тела организма-хозяина: микроорганизмы (МО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) влияют на преобразование питательных веществ, снабжение витаминами, созревание иммунитета слизистой оболочки, связь между кишечником и мозгом и даже прогрессирование опухоли. Правильная функция микробиоты зависит от ее стабильного состава, который, в случае микробиоты человека, состоит из бактерий типов *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и, в меньшей степени, *Proteobacteria* [10]. Изменение соотношений этих типов или расширение других групп бактерий приводят к дисбактериозу. С дисбактериозом кишечника и развитием окислительного стресса (ОС) тесно связаны субклинические формы все большего числа заболеваний. Дисбактериоз характерен для воспалительных заболеваний кишечника, метаболических нарушений, аутоиммунных заболеваний, неврологических расстройств, связанных с ОС [8]. Микроорганизмы (МО) метаболизируют молекулы, полученные из пищи и организма хозяина, генерируя метаболиты с локальными и системными эффектами. Двунаправленная связь между мозгом и микробиотой, ось «кишечник–мозг», состоит из сети иммунологических, нейронных и эндокринных сигнальных путей [9].

ОС, возникающий при воспалениях, является фактором, усиливающим дисбактериоз: снижается разнообразие МО, растет доля ряда условно-патогенных и па-

тогенных бактерий. Инфильтрация лейкоцитов — отличительная черта воспаления кишечника, сопровождаемая образованием активных форм кислорода (АФК) и азота. В результате ОС оказывает выраженное antimикробное действие, направленное на анаэробные бактерии, восприимчивые к кислородной интоксикации. В начале воспаления количество МО резко падает, что приводит в некоторых моделях к исчезновению микробиоты до 80% [6]. Представленные в микробиоте кишечника сульфатредуцирующие бактерии производят сероводород и тиосульфат, в присутствии АФК окисляющиеся до тетратионата. Повышение уровня тетратионата способствует росту ряда энтеробактерий, включая *Salmonella* и *Citrobacter*, использующих его в качестве акцептора дыхательных электронов, что способствует дисбактериозу [9].

Холин является основным компонентом мембран клеток и органелл и играет жизненно важную роль во многих физиологических процессах, включая передачу сигнала, метилирование ДНК и гистонов и миелинизацию нервов [5]. Холин — предшественник таких метаболитов, как нейромедиатор ацетилхолин, мембранные фосфолипиды фосфатидилхолин и сфингомиелин, а также донор метильной группы [1]. Холин может проходить через гематоэнцефалический барьер, но повторное метилирование происходит в основном в печени [4]. Предположительно, холин может действовать как донор метила для снижения уровня глутатиона в мозге, таким образом блоки-

руя развитие ОС и препятствуя развитию воспалительных процессов [2], что будет являться профилактикой нарушения дисбиотических состояний [3].

Цель работы — изучить влияние холина битартрата (ХБ) на состояние микробиома толстого кишечника (ТК) свиней в период интенсивного роста.

Материалы и методы

Исследования проведены в лаборатории иммунобиотехнологии и микробиологии ВНИИФБиП животных — филиале ВИЖ им. Л.К. Эрнста.

Животные: поросыта на доращивании в возрасте 45 сут.

Схема эксперимента: животные содержались на основном рационе (СК4), свиньям опытной группы дополнительно вводили ХБ (“Tayga (Shanghai) Co., Ltd”, Китай) в количестве 560 мг/гол./сут (суточная доза для взрослого человека, по данным ВОЗ). Продолжительность эксперимента — 30 сут.

Выделение ДНК из фекальных образцов производили с набором «Экспресс-ДНК-Био» («АлкорБИО», Россия). В пробирки со стерильной транспортной средой вносили 0,1 г фекалий, взятых мазком из прямой кишки. Фекалии ресуспендировали, центрифугировали при 13000 об/мин в течение 30 сек. Выделяли ДНК из 100 мкл супернатанта согласно инструкции набора «Экспресс-ДНК-Био».

Анализ фекальных образцов проводили с помощью набора реагентов КОЛОНОФЛОР-16 (премиум) («Альфа-лаб», Россия). РВ-ПЦР проводили на приборе ДТлайт («ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции в следующем режиме: 1) 94°C — 15 мин, 2) 50 циклов: 94°C — 10 сек, 58°C — 10 сек, 72°C — 10 сек; 3) 10°C — хранение.

Анализ и интерпретация результатов: программа для обработки результатов

Kolonoflor 2.1.7.2. с референсными значениями, прилагаемая к набору. Полученный цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Тьюки и программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

У поросят в ранний период жизни (1,5 мес.) происходит активный рост и развитие органов и тканей, окончательное формирование микробиоты. В результате исследования кишечной микробиоты через 1 мес. после начала опыта установлено выраженное влияние ХБ на ее состав (табл.). У поросят опытной группы повысилось общее микробное число, количество определяемых МО нормофлоры, снизилось количество патогенов, например *Acinetobacter* spp., которые при определенных условиях приобретают выраженные вирулентные свойства. Основные детектируемые набором КОЛОНОФЛОР-16 (премиум) (33 показателя) виды патогенных МО (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *E. coli enteropathogenic*, *Fusobacterium nucleatum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia*, *Parvimonas micra*, *Proteus vulgaris/mirabilis*), условно-патогенных (*Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Citrobacter* spp., *Methanobrevi bactersmithii*, *Methanospaera stadtmanae*) отсутствовали в содержимом кала животных обеих групп. Не найдены и некоторые представители нормофлоры — *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Blautia* spp., *Ruminococcus* spp.

На фоне применения ХБ достоверно повысился уровень нормофлоры: выросло содержание *Faecali bacterium prausnitzii* — грамположительных анаэробных бактерий, составляющих в норме около 5% от всего числа бактерий ТК свиней, одного из основных продуцентов масляной кислоты (бутиратов), энергетического

Таблица. Состав микрофлоры толстого кишечника подопытных поросят ($M\pm m$, $n=6$)
Table. Composition of intestinal microflora in experimental piglets ($M\pm m$, $n=6$)

Тип микрофлоры	Показатели	Результаты (копий/мл)	
		Контроль	Опыт-ХБ
Нормофлора	Общая бактериальная масса	4×10^{10}	8×10^{10}
	<i>Bacteroides</i> spp.	4×10^7	$4\times 10^{10}**$
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	6×10^7	2×10^8
	<i>Eubacterium rectale</i>	4×10^2	$1\times 10^{4**}$
	<i>Faecali bacterium prausnitzii</i>	4×10^6	9×10^7
	<i>Lactobacillus</i> spp.	4×10^6	$3\times 10^{8**}$
	<i>Roseburia inulinivorans</i>	2×10^6	1×10^7
	<i>Bacteroides</i> spp.	4×10^7	$4\times 10^{10}**$
Условно-патогенная	<i>Escherichia coli</i>	2×10^8	4×10^7
	<i>Prevotella</i> spp.	2×10^3	—
Патогенная	<i>Acinetobacter</i> spp.	3×10^7	$6\times 10^{4**}$
	<i>Candida</i> spp.	2×10^3	—
	<i>Salmonella</i> spp.	3×10^2	—
	<i>Shigella</i> spp.	2×10^2	—

Примечание: ** — $p<0,05$ относительно результатов контрольной группы.

Note: ** — $p<0.05$ relative to the control.

материала для эпителиоцитов. Масляная кислота поддерживает кишечный гомеостаз, контролирует нормальное развитие клеток, предотвращает ряд заболеваний кишечника, является основным тормозным медиатором. Другой анаэроб — *Eubacterium rectale* — разлагает растительные полисахариды, продуцирует масляную и молочную кислоты. Лактаты стимулируют кишечные макрофаги через рецептор GPR31, что позволяет макрофагам делать выступающими трансэпителиальные дендриты и эффективно поглощать патогенные бактерии в кишечнике. Тем самым лактат способствует активации иммунной системы, быстрой реакции на патогенные бакте-

рии и обеспечивает повышенную устойчивость к инфекциям [7].

Заключение

Применение холина битартрата в качестве кормовой добавки к основному рациону влияет на качественный и количественный состав микробиоты толстого кишечника поросят, обеспечивая увеличение содержания нормофлоры и сокращение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Под действием ХБ активизируются МО, выделяющие метаболиты с высокой нейромедиаторной активностью, растет доля филумов — продуцентов лактата, способствующего иммунопротекторному действию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Люблинский С.Л., Помыткин И.А., Алимкина О.В., Табоякова 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., Lyublinsky S.L., Pomytkin I.A., Alimkina O.V., Taboyakova L.A., Kaptsov A.V., Borisova M.M., Karkischenko N.N. Central'nye mekhanizmy liposomirovannyh form acetilholina i insulinina posredstvom analiza kognitivnyh, psichoemotional'nyh i povedencheskikh parametrov krys [The central mechanisms of liposomated forms of acetylcholine and insulin through the analysis of cognitive, psycho-emotional and behavioral parameters of rats]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2022;18(1):32–55. (In Russian)].]
2. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Люблинский С.Л. Фармакологическая регуляция когнитивных

- функций и интрацентральных отношений липосомированными ацетилхолином и инсулином. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2023;86(11S):70. [Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Lyublinsky S.L. Farmakologicheskaya reguliya kognitivnyh funkciy i intracentral'nyh otnoshenij liposomirovannymi acetilholinom i insulinom [Pharmacological regulation of cognitive functions and intracentral relations by liposomated acetylcholine and insulin]. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2023;86(11S):70 (In Russian)]. DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-70.
3. Arce-Cordero J.A., Fan P., Monteiro H.F., Dai X., Jeong K.C., Faciola A.P. Effects of choline chloride on the ruminal microbiome at 2 dietary neutral detergent fiber concentrations in continuous culture. *J. Dairy Sci.* 2022;105(5):4128–4143. DOI: 10.3168/jds.2021-21591.
 4. Blusztajn J.K., Slack B.E., Mellott T.J. Neuroprotective Actions of Dietary Choline. *Nutrients.* 2017;28(9(8)):815. DOI: 10.3390/nutro8080815.
 5. Kansakar U., Trimarco V., Mone P., Varzideh F., Lombardi A., Santulli G. Choline supplements: An update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1148166. DOI: 10.3389/fendo.2023.1148166.
 6. Lupp C., Robertson M.L., Wickham M.E., Sekirov I., Champion O.L., Gaynor E.C., Finlay B.B. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe.* 2007;16;2(2):119–129. DOI: 10.1016/j.chom.2007.06.010.
 7. Morita N., Umemoto E., Fujita S., et al. GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1+ cells by bacterial metabolites. *Nature.* 2019;566:110–114. DOI: 10.1038/s41586-019-0884-1.
 8. Rakoff-Nahoum S., Foster K.R., Comstock L.E. The evolution of cooperation within the gut microbiota. *Nature.* 2016;533(7602):255–259. DOI: 10.1038/nature17626.
 9. Tomasello G., Mazzola M., Leone A., Sinagra E., Zummo G., Farina F., Damiani P., Cappello F., Gerges Geagea A., Jurjus A., BouAssi T., Messina M., Carini F. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.* 2016;160(4):461–466. DOI: 10.5507/bp.2016.052.
 10. Walker A.W., Sanderson J.D., Churcher C., Parkes G.C., Hudspith B.N., Rayment N., Brostoff J., Parkhill J., Dougan G., Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 2011;11:7. DOI: 10.1186/1471-2180-11-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Белова Надежда Викторовна*, 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: navikbel@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

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

Nadezhda V. Belova*, Cand. 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 Acad. L.K. Ernst;

e-mail: navikbel@mail.ru

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 Acad. L.K. Ernst;

e-mail: Ostrenkoks@gmail.com

Elena M. Koloskova, Cand. 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 Acad. L.K. Ernst;

e-mail: heleko3@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-49-53>



ИССЛЕДОВАНИЕ МАТРИЧНОГО ЭФФЕКТА ПРИ МЕТАБОЛОМНОМ АНАЛИЗЕ МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В МОЧЕ МЕТОДОМ ГИДРОФИЛЬНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

Е.Ю. Данилова^{1,2,*}, Н.Н. Ерощенко², О.Л. Морозова², А.Н. Ставрианиди¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Российская Федерация, Москва, тер. Ленинские Горы, 1, стр. 3

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)
119048, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Метаболомный анализ биологических образцов является актуальным направлением развития методов диагностики хронической болезни почек (ХБП) у детей. Наиболее часто в метаболомике применяется метод гидрофильной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГИХ-МС/МС), распространенной проблемой при использовании которого является матричный эффект. В рамках исследования была проведена оценка матричного эффекта (МЭ), возникающего при проведении анализа 9 низкомолекулярных полярных маркерных метаболитов ХБП в условиях гидрофильной хроматографии в образцах новой модельной мочи и реального образца. В качестве определяемых 9 биомаркеров были выбраны аминокислоты, их полярные метаболиты, участвующие в патофизиологических процессах развития хронической болезни почек. Оценка матричного эффекта на первом квадруполе проводилась методом расчета отношения параметров коэлюирования низкомолекулярных кластеров, состоящих из формиат-анионов буфера и катионов солей, входящих в состав мочи, и стандарта Л-валина-¹³C₅. В реальной моче интенсивность сигнала стандарта Л-валина-¹³C₅ снижалась более чем на 50% относительно метанола при наложении сигнала кластера, тогда как в искусственной моче эффект подавления был сравним с реальным образцом во всех условиях элюирования. Также был применен метод добавок для оценки МЭ не меченых изотопами эндогенных маркеров в реальной и искусственной матрицах. Показано, что предварительная оценка тушения сигнала может быть изучена на модельной моче нового состава. Полученные результаты демонстрируют важность оценки оптимального разрешения сигнала не только маркерных соединений, но и неорганических кластеров, что может существенно снизить погрешности анализа в условиях реальной матрицы. Оценка этого эффекта должна повысить точность анализа полярных метаболитов в реальных образцах в метаболомике ХБП. Примененные образцы искусственной мочи показали сопоставимый МЭ с реальным образцом, что подтверждает ее перспективность для оптимизации условий анализа методом ГИХ-МС/МС.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, метаболомика, матричные эффекты, масс-спектрометрия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Данилова Е.Ю., Ерощенко Н.Н., Морозова О.Л., Ставрианиди А.Н. Исследование матричного эффекта при метаболомном анализе маркеров хронической болезни почек в моче методом гидрофильной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Биомедицина*. 2025;21(4):49–53. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-49-53>

Поступила 21.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

STUDY OF MATRIX EFFECT IN METABOLOMIC ANALYSIS OF URINARY MARKERS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE BY HYDROPHILIC INTERACTION CHROMATOGRAPHY TANDEM MASS SPECTROMETRY

Elena Yu. Danilova^{1,2,*}, Nikolay N. Eroschenko², Olga L. Morozova²,
Andrey N. Stavrianidi¹

¹ M.V. Lomonosov Moscow State University
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1, Build. 3

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
of the Ministry of Health Care of Russia (Sechenov University)
119048, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, Build. 2

Metabolomic analysis of biological samples is an important direction in the development of diagnostic methods for chronic kidney disease (CKD) in children. Hydrophilic interaction chromatography tandem mass spectrometry (HILIC–MS/MS) is widely used in metabolomics; however, this method is associated with the problem of matrix effect (ME). In this study, we evaluate the ME arising from the analysis of nine low-molecular weight polar marker metabolites of CKD under HILIC conditions in samples of new model and real urine. Amino acids and their polar metabolites involved in the pathophysiological processes of CKD development were selected as nine biomarkers to be determined. The ME on the first quadrupole was assessed by calculating the ratio of the coelution parameters of low-molecular weight clusters consisting of buffer formate anions and salt cations in urine and L-valine-¹³C₅ standard. In real urine, the signal intensity of the L-valine-¹³C₅ standard was reduced by more than 50% relative to methanol when the cluster signal was superimposed, whereas in artificial urine, the suppression effect was comparable to the real sample under all elution conditions. The addition method was also applied to evaluate the ME of isotope-labeled endogenous markers in real and artificial matrices. It was shown that a preliminary assessment of signal quenching can be studied on model urine of a new composition. The results demonstrate the importance of evaluating the optimal signal resolution of not only marker compounds but also inorganic clusters, which can significantly reduce the analysis errors under real matrix conditions. The evaluation of this effect should improve the accuracy of polar metabolite analysis in real samples in CKD metabolomics. The applied artificial urine samples showed comparable ME to the real sample, which confirms its promising potential for optimizing the HILIC–MS/MS analysis conditions.

Keywords: chronic kidney disease, metabolomics, matrix effects, mass spectrometry

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

For citation: Danilova E.Yu., Eroschenko N.N., Morozova O.L., Stavrianidi A.N. Study of Matrix Effect in Metabolomic Analysis of Urinary Markers of Chronic Kidney Disease Hydrophilic Interaction Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Journal Biomed.* 2025;21(4):49–53. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-49-53>

Submitted 11.04.2025

Revised 01.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является полиэтиологическим заболеванием. Однако патогенез ХБП остается неизменным вне зависимости от первичного

фактора [2]. Одной из основных проблем в эффективной и своевременной терапии пациентов с ХБП является отсутствие надежных методов раннего выявления поражения почек [7, 8]. Метаболомный анализ

был предложен в качестве подхода, который может улучшить оценку и стратификацию риска ХБП [5].

Метаболиты ХБП могут быть проанализированы в различных биологических жидкостях [3]. Анализ мочи имеет ряд преимуществ с точки зрения диагностики благодаря низкой стоимости и простоте сбора образца. Кроме того, как биологическая жидкость моча скапливается вблизи места воспаления тканей при ХБП, что также может способствовать более раннему выявлению развития заболевания [6]. Для метаболомного анализа биообразцов используются различные аналитические методы, но наиболее популярными остаются методы, основанные на масс-спектрометрии [1, 4, 9]. Гидрофильная ионная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ГИХ-МС/МС) в метаболомных исследованиях широко используется для определения полярных соединений. Однако при разделении анализируемых соединений необходимо также учитывать влияние биологической матрицы образца. Сложность этого вопроса, особенно в контексте метаболомики мочи, содержащей высокие концентрации различных полярных соединений, подчеркивает необходимость исследований для оценки возможности применения ГИХ-МС/МС в метаболомном анализе.

В данном исследовании было проведено сравнение уровня матричного эффекта для меченого Л-валина $^{13}\text{C}_5$ и перспективных маркеров ХБП, включающих Л-изолейцин, Л-фенилаланин, цитруллин, гипоксантин, инозин, Л-триптофан, Л-валин, Л- треонин, Л-метионин, Л-лейцин, в искусственной моче нового состава и реальном образце мочи с помощью двух сорбентов методом ГИХ-МС/МС.

Цель работы — оценить возможность воспроизведения матричного эффекта, наблюдаемого в реальных биопробах, с помо-

щью искусственной мочи нового состава, для более корректного определения низкомолекулярных маркеров при разработке метаболомных методов диагностики.

Результаты и их обсуждение

В метаноле все исследуемые соединения, включая внутренний стандарт Л-валин- $^{13}\text{C}_5$, демонстрировали высокую стабильность сигнала и воспроизводимость при использовании как изократического, так и градиентного режима элюирования с формиатаммонийным буфером ($\text{CV} < 10\%$). Однако в реальной моче наблюдалось значительное снижение интенсивности сигнала, что свидетельствует о выраженном матричном эффекте, характерном для этой биологической жидкости. Подавление сигнала Л-валина- $^{13}\text{C}_5$ в реальной моче превышало 61% по сравнению с метанольными растворами в градиентном режиме элюирования. При использовании искусственной мочи нового состава наблюдался схожий эффект подавления сигнала, сопоставимый с уровнем в реальных образцах при всех протестированных режимах элюирования (подавление сигнала — более 54% в градиентном режиме элюирования).

Важно отметить, что степень матричного подавления была чувствительна к условиям хроматографического разделения. Особенно сильное подавление сигнала Л-валин- $^{13}\text{C}_5$ происходило при наложении сигнала кластеров формиат-анионов и неорганических катионов, входящих в состав мочи. Наиболее выраженный эффект наблюдался при изократическом элюировании с содержанием 70% органической фазы. Было показано, что данный эффект возникает при более раннем выходе удерживаемых полярных кластеров в ионизационный источник, что приводит к более сильному угнетению сигнала.

Дополнительно была оценена воспроизводимость времён удерживания исследуемых метаболитов и внутреннего стандарта в разных матрицах. В метаноле времена

удерживания были стабильными. В реальной моче наблюдалась вариабельность времен удерживания на 0,2–0,5 мин, связанная с взаимодействием компонентов биообразца и вследствие измененных условий удерживания. В искусственной моче нового типа эта вариабельность повторялась с аналогичной тенденцией, что указывает на адекватность модели с точки зрения сорбционно-хроматографического поведения.

Для количественной оценки матричного эффекта эндогенных метаболитов (Л-изолейцин, Л-фенилаланин, цитруллин, гипоксантин, инозин, Л-триптофан, Л-валин, Л-треонин, Л-метионин, Л-лейцин) применялся метод добавок: калибровочные кривые строились в метаноле, искусственной и реальной моче. Вычисление угловых коэффициентов позволило оценить снижение отклика, связанное с матрицей. Расчётный матричный эффект для искусственной мочи оказался близок к значениям,

полученным в реальной, что подтверждает её применимость для валидации аналитических условий и предварительного подбора параметров метода.

Заключение

Таким образом, проведённое исследование продемонстрировало, что искусственная моча нового состава может служить надёжной моделью реальной биологической жидкости при оценке и компенсации матричного эффекта в условиях ГИХ-МС/МС. Это позволяет использовать её на этапе оптимизации и валидации аналитических методов в метаболомике мочи, снижая зависимость от труднодоступных и переменных по составу реальных образцов. Применение такой модели повышает воспроизводимость и точность перспективного метаболомного анализа в контексте ранней диагностики хронической болезни почек и других областей диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Amoresano A., Pucci P. Mass Spectrometry in Metabolomics. 1st ed. Elsevier. 2022.
2. Danilova E.Y., Maslova A.O., Stavrianidi A.N., et al. CKD urine metabolomics: modern concepts and approaches. *Pathophysiology*. 2023;30. DOI: 10.3390/pathophysiology30040033.
3. Giskeødegård G.F., Andreassen T., Bertilsson H., et al. The effect of sampling procedures and day-to-day variations in metabolomics studies of biofluids. *Anal. Chim. Acta*. 2019;1081:93–102. DOI: 10.1016/j.aca.2019.07.026.
4. Glavan M.R., Socaciu C., Socaciu A.I., et al. Untargeted metabolomics by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization-quadrupole-time of flight-mass spectrometry analysis identifies a specific metabolomic profile in patients with early chronic kidney disease. *Biomedicines*. 2023;11(4):1057. DOI: 10.3390/biomedicines11041057.
5. Hocher B., Adamski J. Metabolomics for clinical use and research in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13:269–284. DOI: 10.1038/nrneph.2017.30.
6. Khamis M.M., Adamko D.J., El-Aneed A. Mass spectrometric based approaches in urine metabolomics and biomarker discovery. *Mass Spectrom. Rev.* 2017;36:115–134. DOI: 10.1002/mas.21455.
7. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Franczyk B., et al. Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1702. DOI: 10.3390/ijms18081702.
8. Sanchez-Niño M.D., Sanz A.B., Ramos A.M., et al. Clinical proteomics in kidney disease as an exponential technology: heading towards the disruptive phase. *Clin. Kidney J.* 2017;10:188–191. DOI: 10.1093/ckj/sfx023.
9. Sarigul N., Korkmaz F., Kurultak İ. A new artificial urine protocol to better imitate human urine. *Sci. Rep.* 2019;9:1–11. DOI: 10.1038/s41598-019-56693-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Данилова Елена Юрьевна*, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: phenolyat@gmail.com

Ерощенко Николай Николаевич, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: nikolay.eroshchenko@yandex.ru

Морозова Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: morozova_o_l@staff.sechenov.ru

Ставрианиди Андрей Николаевич, д.х.н., проф., ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
e-mail: stavrianidi.andrey@gmail.com

Elena Yu. Danilova*, M.V. Lomonosov Moscow State University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia (Sechenov University);
e-mail: phenolyat@gmail.com

Nikolay N. Eroshchenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia (Sechenov University);
e-mail: nikolay.eroshchenko@yandex.ru

Olga L. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia (Sechenov University);
e-mail: morozova_o_l@staff.sechenov.ru

Andrey N. Stavrianidi, Dr. Sci. (Chem.), Prof., M.V. Lomonosov Moscow State University;
e-mail: stavrianidi.andrey@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ВАКЦИНАЦИЯ РЕКОМБИНАНТНЫМ МОДИФИЦИРОВАННЫМ МИОСТАТИНОМ ИНДУЦИРУЕТ АУТОИММУННЫЙ ОТВЕТ К МИОСТАТИНУ У ТЕЛЯТ

Е.М. Колоскова*, В.А. Езерский, К.С. Остренко, Н.В. Белова

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

Поиск способов повышения мясной продуктивности с/х животных — одно из направлений иммунобиотехнологии. Иммунизация овец рекомбинантным миостатином (рMCT) приводила к выработке антителного ответа, коррелирующего с привесами животных. Рассматривается возможность усиления иммуногенности рекомбинантного аналога эндогенного зрелого миостатина с целью вакцинации молодняка крупного рогатого скота. Была создана генетическая конструкция для экспрессии рекомбинантного модифицированного миостатина (рмMCT), в котором цистеин был заменен на серин, получен штамм-продуцент *E. coli* BL21(DE3)/pET-mMSTN, с высокой эффективностью экспрессирующий рекомбинантный белок. Телят иммунизировали рMCT и рмMCT дважды с интервалом 30 сут. С использованием ИФА тест-системы была показана более высокая иммуногенность рмMCT.

Ключевые слова: рекомбинантный белок, модифицированный миостатин, иммунизация, антитела, телята

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Колоскова Е.М., Езерский В.А., Остренко К.С., Белова Н.В. Вакцинация рекомбинантным модифицированным миостатином индуцирует аутоиммунный ответ к миостатину у телят. *Биомедицина*. 2025;21(4):54–58. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-54-58>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 10.09.2025

Опубликована 10.12.2025

VACCINATION WITH RECOMBINANT MODIFIED MYOSTATIN INDUCES AN AUTOIMMUNE RESPONSE TO MYOSTATIN IN CALVES

Elena M. Koloskova*, Vadim A. Ezerskiy, Konstantin S. Ostrenko, Nadezhda V. Belova

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 Acad. L.K. Ernst

249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institute Village

The search for ways to increase the meat productivity of agricultural animals is an important direction in the field of immunobiotechnology. Immunization of sheep with recombinant myostatin (rMST) led to the development of an antibody response correlating with animal weight gain. The possibility of enhancing the immunogenicity of a recombinant analogue of endogenous mature myostatin for the purpose of vaccination of young cattle was considered. A genetic construct was created for the expression of recombinant modified myostatin (rmMST),

in which cysteine was replaced by serine, and the producer strain *E. coli* BL21(DE3)/pET-mMSTN was obtained, expressing the recombinant protein with high efficiency. Calves were immunized with rMST and rmMST twice with an interval of 30 days. Using the ELISA test system, a higher immunogenicity of rmMST was shown.

Keywords: recombinant protein, modified myostatin, immunization, antibodies, calves

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.

For citation: Koloskova E.M., Ezerskiy V.A., Ostrenko K.S., Belova N.V. Vaccination with Recombinant Modified Myostatin Induces an Autoimmune Response to Myostatin in Calves. *Journal Biomed.* 2025;21(4):54–58. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-54-58>

Submitted 01.04.2025

Revised 10.09.2025

Published 10.12.2025

Введение

Белок миостатин (МСТ) относится к семейству трансформирующих факторов роста, участвует в поддержании равновесия процессов, обеспечивающих белковый обмен и связанные с ним процессы формообразования скелетных мышц. МСТ негативно влияет на рост скелетных мышц, его блокирование приводит к увеличению сухой мышечной массы с почти полным отсутствием жировой ткани, повышению плотности костей [4, 5]. Аминокислотные (АК) последовательности, структура МСТ млекопитающих, птицы и рыбы почти идентичны. Блокирование пути от гена к белку, клеткам-мишеням может осуществляться разными путями [6], одним из которых является использование рекомбинантного МСТ (рМСТ) в качестве антигена в составе вакцины с целью индукции аутоантител к эндогенному белку [8]. Однако полная идентичность АК последовательности рекомбинантного белка (РБ) нативному, по-видимому, не способна обеспечить высокий титр антител. Мы столкнулись с этой проблемой: у вакцинированных рМСТ кроликов и баранчиков (адьювант — гель гидроксида алюминия) титр антител был невысоким [1, 2].

Зрелый МСТ — димер. Мономер из 109 аминокислот содержит четыре S-S связи, а CYS73 участвует в образовании

димера. Рекомбинантный МСТ образует иные дисульфидные связи, вторичную и третичную структуры (ди- и тримеры, что мы наблюдали при проведении ПААГ-электрофореза). Итоговый белок, возможно, образует новые эпитопы, не узнаваемые на эндогенном белке.

Есть основание предполагать, что замена цистеина на серин предотвратит полимеризацию РБ. Условием антигенности является чужеродность антигена, замена аминокислот способна повысить иммуногенность белка. Наше предположение подтверждается работой других исследователей, показавших, что биологическая активность рекомбинантного IL-18, склонного к образованию мультимеров, приводящих к образованию неактивных агрегатов, была восстановлена и даже увеличилась после замены цистеина на серин [7].

Цель работы заключалась в повышении иммуногенности рекомбинантного миостатина модификацией его аминокислотного состава.

Материалы и методы

Вакцина. С использованием штамма-продуцента *E. coli* BL21/pET28-mMSTN был наработан и очищен рМСТ [3]. Вакцину готовили смешиванием одной части стерильного геля гидроксида алюминия (ГА)

(«Щелковский биокомбинат», Россия) и трех частей р-ра рмMCTH, фильтрованного через фильтр с размером пор 0,22 мкм. Доза препарата составляла 1 мг/мл/гол.

Животные. Из 4-мес. бычков были сформированы контрольная и две опытные группы (рMCT и рмMCT). Иммунизировали на 1-е и 31-е сут подкожно, 4–5 точек.

Кровь для оценки титра антител брали из яремной вены с соблюдением правил асептики и антисептики в начале опыта, на 30, 45 и 70-е сут. Кровь собирали в вакуумные пробирки PUTH с активатором свертывания (SiO_2). Сыворотку отделяли от коагулированного сгустка и хранили при -20°C до определения титра антител.

Титр сывороток измеряли непрямым методом ИФА. Сыворотки брали в двухкратных разведениях от 400 до 51200 раз, у контрольных бычков — от 400 до 6400, каждый образец делали в двух параллелях. Сыворотки вносили в лунки планшета

с иммобилизованным рMCT. Вторые антитела — аффинно очищенные антитела кролика, иммунизированного IgG КРС, меченные пероксидазой хрена. Пероксидазную активность определяли хромогенной реакцией тетраметилбензидина с перекисью водорода. Реакцию останавливали «стоп-раствором», оптическую плотность (ОП) измеряли при 450 нм.

Результаты и их обсуждение

Для детекции антител в крови КРС, иммунизированных рMCT и рмMCTH, нами была разработана ИФА тест-система, аналогичная таковой для овец [1].

Результаты измерений представлены в таблице.

Средний титр сывороток рмMCT-бычков, представляющий разведения, при которых сохраняется достоверная разница с фоновыми значениями, составлял до 6400 (табл.). Поскольку ОП ИФА коррелирует с содержанием антител в сыворотке, можно предположить, что иммунизация рмMCTH-бычков приводит к формированию антител, способных к связыванию антигена рMCT.

Таблица. Динамика изменения значений ОП при разных разведениях сывороток ($M\pm m$)
Table. Dynamics of changes in the values of OD at different serum dilutions ($M\pm m$)

Сутки / Разведение	1	30	45	70
рмMCT (n=5)				
400	0,332±0,030	1,340±0,425*	1,638±0,238*	1,492±0,318*
800	0,219±0,021	1,031±0,365*	1,297±0,262*	1,174±0,273*
1600	0,156±0,013	0,747±0,288*	1,045±0,253*	0,806±0,202*
3200	0,125±0,012	0,498±0,198*	0,727±0,229*	0,547±0,150*
6400	0,104±0,006	0,320±0,129*	0,471±0,180*	0,348±0,104*
рMCT (n=5)				
400	0,277±0,047	0,687 ± 0,295*	1,434±0,394*	0,854±0,277*
800	0,197 ± 0,037	0,513 ± 0,282*	1,157±0,444*	0,646±0,251*
1600	0,150 ± 0,026	0,392 ± 0,254	0,896±0,449*	0,466±0,194*
3200	0,123 ± 0,018	0,284 ± 0,192	0,655±0,371*	0,332±0,153*
Контроль (n=3)				
400	0,292±0,030	0,308±0,014	0,300±0,009	0,303±0,035
800	0,215±0,029	0,229±0,010	0,221±0,015	0,232±0,049
1600	0,145±0,005	0,149±0,004	0,147±0,001	0,148±0,006

Примечание:* — $p<0,05$ относительно начала эксперимента и значений у телят контрольной группы (для образцов в одинаковом разведении).

Note:* — $p<0.05$ relative to the values before the experiment and those in calves in the control group (for samples in the same dilution).

жанием специфических антител в анализируемом образце сыворотки, из результатов следует, что оба РБ обладают антигенными свойствами: вызывают специфический иммунный ответ, выраженный в образовании анти-МСТ антител. Иммуногенные свойства рМСТ были заметно, но недостоверно выше по сравнению с пМСТ. Титр антител к миостатину у телят контрольной группы эксперимента не менялся. У животных опытных групп титр спустя 15 сут после второй иммунизации был выше, чем через 1 мес. после первой, медленно возвращаясь к этому уровню спустя 70 сут после начала эксперимента. У рМСТ-телят при разведении 1:800 ОП была в 5 раз выше значений для контрольных животных при этом же разведении, тогда как у пМСТ-телят — всего в 3 раза. В опытах на кроликах и овцах для пМСТ лучшие результаты нами были получены при использовании полного и не-полного адьюванта Фрейнда, а ОП сывороток животных, вакцинированных с ГА в качестве адьюванта, была в 1,5–2 раза ниже [1, 2]. Однако для практики выгоднее вакцины на основе гидроксида алюминия.

Технологии конструирования вакцин, направленных на включение аутоиммунной

реакции, включают РБ со слабой иммуногенностью по причине их полного сходства с эндогенными белками. Замена Cys/Ser усилила антителный ответ, но титр был сопоставим с реакцией на пМСТ. Возникает задача поиска дополнительных способов усиления антигенной активности вакцин, предназначенных для аутоиммунной нейтрализации регуляторов (ингибиторов, активаторов) метаболических процессов, связанных, в частности, с мясной продуктивностью сельскохозяйственных животных.

Заключение

Штамм-продуцент *E. coli* BL21(DE3)/*pET-28a(+)-mMSTN* предназначен для экспрессии рМСТ. Штамм характеризуется высокой эффективностью биосинтеза РБ, нарабатываемого в виде телец включения. РМСТ не полимеризуется, более иммуногенен, чем пМСТ. Несмотря на положительные результаты, необходимы дополнительные исследования возможности усиления антигенных свойств гомологичных эндогенным РБ и пептидов, потенциально способных влиять на продуктивность сельскохозяйственных животных и птицы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Езерский В.А., Колоскова Е.М. Зависимость антильного ответа молодняка овец от способа иммунизации рекомбинантным миостатином. *Биомедицина*. 2024;20(3Е):42–48. [Ezerskij V.A., Koloskova E.M. Zavisimost' antitel'nogo otveta molodnyaka ovec ot sposoba immunizacii rekombinantnym miostatinom [Dependence of the antibody response of young sheep on the method of immunization with recombinant myostatin]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2024;20(3Е):42–48. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2713-0428-20-3Е-42-48.
2. Колоскова Е.М., Езерский В.А., Жукова О.Б. Получение бактериального рекомбинантного миостатина для индуцирования синтеза специфических к миостатину аутоантител. *Биомедицина*. 2022;18(3):22–26. [Koloskova E.M., Ezerskij V.A., Zhukova O.B. Poluchenie bakterial'nogo rekombinantnogo miostatina dlya induktirovaniya sinteza spetsificheskikh k miostatinu autoantitel [Preparation of bacterial recombinant myostatin to induce the synthesis of myostatin-specific autoantibodies]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2022;18(3):22–26. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-18-3-22-26.
3. Колоскова Е.М., Езерский В.А., Жукова О.Б. Получение рекомбинантного модифицированного миостатина с повышенной иммуногенностью. *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2024;4:19–28. [Koloskova E.M., Ezerskij V.A., Zhukova O.B. Poluchenie rekombinantnogo modifirovannogo miostatina s povyshennoj immunogennostyu [Production of recombinant modified myostatin with increased immunogenicity]. *Problemy biologii produktivnyh zhivotnyh [Biology Problems of Productive Animal]*. 2024;4:19–28. (In Russian)].
4. Chen M.M., Zhao Y.P., Zhao Y., Deng S.L., Yu K. Regulation of myostatin on the growth and development of skeletal muscle. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:785712. DOI: 10.3389/fcell.2021.785712.
5. Jackson M.F., Luong D., Vang D.D., Garikipati D.K., Stanton J.B., Nelson O.L., Rodgers B.D. The aging

- myostatin null phenotype: reduced adiposity, cardiac hypertrophy, enhanced cardiac stress response, and sexual dimorphism. *The Journal of Endocrinology*. 2012;213(3):263–275.
6. Nielsen T.L., Vissing J., Krag T.O. Antimyostatin treatment in health and disease: The story of great expectations and limited success. *Cells*. 2021;10(3):533. DOI: 10.3390/cells10030533.
7. Saetang J., Roongsawang N., Sangkhathat S., Voravutthikunchai S.P., Sangkaew N., Prompat N., Srichana T., Tipmanee V. Surface cysteine to serine substitutions in IL-18 reduce aggregation and enhance activity. *PeerJ*. 2022;10:e13626. DOI: 10.7717/peerj.13626.
8. Xu Y., Mao L., Zheng Y. Prokaryotic expression and immunogenicity analysis of yak recombinant myostatin. *Anim. Biotechnol.* 2012;23(4):253–260. DOI: 10.1080/10495398.2012.722157.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Белова Надежда Викторовна, 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: navikbel@mail.ru

Elena M. Koloskova*, Cand. 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 Acad. L.K. Ernst;

e-mail: heleko3@yandex.ru

Vadim A. Ezerskiy, 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 Acad. L.K. Ernst;

e-mail: ez.vadim@yandex.ru

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 Acad. L.K. Ernst;

e-mail: Ostrenkoks@gmail.com

Nadezhda V. Belova, Cand. 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 Acad. L.K. Ernst;

e-mail: navikbel@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-59-62>



ВЛИЯНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА СЕНСОМОТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ

И.И. Коробейникова^{1,*}, Н.А. Кааратыгин¹, М.А. Цыганова²,
Я.А. Венерина², Т.Д. Джебраилова²

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий»
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

С целью выявления индивидуальных различий влияния оптической стимуляции на эффективность сенсомоторной деятельности в зависимости от уровня тревожности обследуемых лиц у 65 юношей (18–23 года) тестировали личностную тревожность (STAI) по Ч. Спилбергеру, оценивали уровень депрессии, тревоги и стресса по шкале DASS-21. Регистрировали ЭЭГ в исходном состоянии при закрытых глазах, вычисляли частоту и амплитуду индивидуального α -пика в затылочных областях коры. У испытуемых определяли время простой и сложной зрительно-моторной реакции в обычных условиях и при фотостимуляции с частотой индивидуального α -пика плюс 2 Гц. В условиях фотостимуляции у испытуемых со средней личностной тревожностью, а также в группе со средним уровнем тревоги по шкале DASS наблюдалось достоверное уменьшение времени сложной двигательной реакции, тогда как у испытуемых других групп оно не изменялось.

Ключевые слова: сенсомоторная деятельность, личностная тревожность, оптическая стимуляция

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Коробейникова И.И., Кааратыгин Н.А., Цыганова М.А., Венерина Я.А., Джебраилова Т.Д. Влияние оптической стимуляции на сенсомоторную деятельность человека в зависимости от уровня тревожности. *Биомедицина*. 2025;21(4):59–62. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-59-62>

Поступила 11.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

EFFECT OF OPTICAL STIMULATION ON HUMAN SENSORIMOTOR ACTIVITY DEPENDING ON THE LEVEL OF ANXIETY

Irina I. Korobeynikova^{1,*}, Nikolay A. Karatygin¹, Margarita A. Tsyananova²,
Yana A. Venerina², Tamara D. Dzhebrailova²

¹ Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care
of Russia (Sechenov University)
119048, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, Build. 2

Individual differences in the effects of optical stimulation on the efficiency of sensorimotor activity depending on the anxiety level were investigated. The study involved 65 young men (aged 18–23). The trait anxiety (STAI) was assessed using the Spielberger scale; the levels of depression, anxiety, and stress were

assessed using the DASS-21 scale. EEG was recorded at the initial state with eyes closed followed by calculation of the frequency and amplitude of the individual alpha-peak in occipital cortical regions. In subjects, the time of simple and complex visual-motor reaction was determined under normal conditions and under optical stimulation with the frequency of individual alpha peak plus of 2 Hz. Under optical stimulation conditions, subjects with medium trait anxiety, as well as those in the group with medium anxiety according to the DASS scale, showed a significant decrease in the complex motor reaction time, whereas no changes were observed in the other groups.

Keywords: sensorimotor activity, trait anxiety, optical stimulation

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

For citation: Korobeynikova I.I., Karatygin N.A., Tsyganova M.A., Venerina Ya.A., Dzhebrailova T.D. Effect of Optical Stimulation on Human Sensorimotor Activity Depending on the Level of Anxiety. *Journal Biomed.* 2025;21(4):59–62. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-59-62>

Submitted 11.04.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Параметры сенсомоторных реакций человека могут варьировать в зависимости от его индивидуально-типологических особенностей, изменяться под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов, например оптической стимуляции (ОС). Наши исследования [2] показали, что характер влияния ОС на сенсомоторную деятельность имеет существенные индивидуальные различия. Учитывая, что одним из факторов, детерминирующих временные параметры и результативность когнитивной деятельности, является тревожность [1], можно полагать, что особенности влияния ОС связаны с этой индивидуально-типологической характеристикой человека. Было показано, что наибольшее влияние на эндогенную ритмику оказывает ОС с частотой индивидуального α -пика, а стимуляция с частотой, превышающей его на 2 Гц, способна изменять результативность сенсомоторной деятельности [3].

Цель работы — выявить индивидуальные различия влияния оптической стимуляции на эффективность сенсомоторной деятельности в зависимости от уровня тревожности обследуемых лиц.

Материалы и методы

В исследовании на основе добровольного информированного согласия приняли участие 65 юношей от 18 до 23 лет, правши с нормальной остротой зрения. Тестируали личностную (ЛТ) тревожность (STA1) по Ч. Спилбергеру в модификации Ю.Л. Ханина и тревожность по шкале депрессии, тревоги и стресса (Depression, Anxiety, and Stress Scale-21, DASS-21). По результатам тестирования выделены группы испытуемых с низкой, средней и высокой ЛТ. По шкале тревоги DASS выделены группы испытуемых с отсутствием нарушений (D1), слабой (D2), умеренной и сильной (D3) степенью нарушений. Регистрировали ЭЭГ в исходном состоянии при закрытых глазах. Для анализа частоты и амплитуды α -пика вычисляли значения спектральной плотности мощности ЭЭГ α -диапазона (8–13 Гц, затылочные отведения коры) с использованием метода multitaper, реализованного посредством функции psd_multitaper модуля MNE-python. У испытуемых определяли время простой и сложной (время сложной двигательной реакции (ВСДР) в парадигме go/no-go) зрительно-моторной реакции, число опережающих реакций в обычных условиях

и при оптической стимуляции с частотой индивидуального α -пика плюс 2 Гц (OCiaf+2). Результаты представлены в форме $M \pm m$. Достоверность различий показателей у испытуемых разных групп проводили с помощью T-теста для независимых, а в разных ситуациях в одной группе — T-теста для зависимых переменных (Statistica v.10).

Результаты и их обсуждение

Время простой реакции у испытуемых с разной тревожностью значимо не различалось, однако у индивидов с высокой тревожностью было больше опережающих реакций. Обнаружена отрицательная корреляция ВСДР с уровнем стресса ($r=-0,333$; $p=0,008$) и суммой баллов ($r=-0,293$; $p=0,020$) по шкале DASS, амплитудой α -пика фоновой ЭЭГ ($r=-0,290$; $p=0,021$). В обычных условиях ВСДР составило у испытуемых с низкой ЛТ по Спилбергеру 380 ± 7 мс; со средней ЛТ — 359 ± 5 мс; и с высокой ЛТ — 364 ± 6 мс. При этом у индивидов со средней ЛТ оно было достоверно ($p=0,025$) меньше, чем у испытуемых с низкой ЛТ. В условиях OCiaf+2 ВСДР было равным 376 ± 6 , 352 ± 5 и 369 ± 8 мс у испытуемых с низкой, средней и высокой ЛТ по Спилбергеру соответственно. У испытуемых со средней ЛТ ВСДР

и в этой ситуации было меньше, чем у индивидов с низкой ЛТ ($p=0,004$). На фоне OCiaf+2 у испытуемых со средней ЛТ ВСДР достоверно ($p=0,004$) уменьшалось, тогда как у индивидов со средней и высокой ЛТ оно значимо не изменялось. У испытуемых с разным уровнем тревоги по шкале DASS достоверных различий ВСДР не обнаружено. При этом у испытуемых со средней тревожностью (группа D2) по шкале DASS при OCiaf+2 ВСДР становилось достоверно ($p=0,004$) меньшим (344 ± 6 мс), чем в обычных условиях (358 ± 9 мс). В группах D1 и D3 изменений не обнаружено.

Заключение

У испытуемых со средней ЛТ по Спилбергеру время ВСДР как в обычных условиях, так и на фоне OCiaf+2 было меньше, чем у испытуемых с низкой тревожностью. При OCiaf+2 у испытуемых со средней ЛТ по Спилбергеру, а также в группе со средним уровнем тревоги по шкале DASS наблюдалось достоверное уменьшение ВСДР, тогда как у испытуемых других групп оно не изменялось.

Фотостимуляция с частотой индивидуального α -пика плюс 2 Гц повышает эффективность сенсомоторной деятельности у индивидов со средним уровнем личностной тревожности и тревоги по шкале DASS.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Хеккаузен Х. *Мотивация и деятельность*. Изд. 2-е. СПб: Питер, 2003:860. [Hekkauzen H., Motivaciya i deyatel'nost'. 2th ed. [Motivation and activity]. Saint-Peterburg: Piter Publ., 2003:860. (In Russian)].
2. Karatygin N.A., Korobeynikova I.I., Venerina Y.A., Maleto M.I., Pertsov S.S. The effect of rhythmic optical stimulation on temporal parameters of human sensorimotor response and their relation to the spectral char-
- acteristics of the initial EEG. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2025;178(2):177–180. DOI: 10.1007/s10517-025-06302-4.
3. Ronconi L., Busch N.A., Melcher D. Alpha-band sensory entrainment alters the duration of temporal windows in visual perception. Scientific reports. 2018;8(1):11810. DOI: 10.1038/s41598-018-29671-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Коробейникова Ирина Ивановна*, к.б.н.,
ФГБНУ «Федеральный исследовательский
центр оригинальных и перспективных биомеди-
цинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: i_korobeinikova@mail.ru

Каратыгин Николай Алексеевич, к.б.н.,
ФГБНУ «Федеральный исследовательский
центр оригинальных и перспективных биомеди-
цинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: nikol.karatygin@yandex.ru

Цыганова Маргарита Андреевна, ФГАОУ
ВО «Первый Московский государственный ме-
дицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: oplatchikova@gmail.com

Венерина Яна Андреевна, к.м.н., ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный ме-
дицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: yana.venerina@gmail.com

Джебраилова Тамара Джебраиловна, д.б.н.,
проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский го-
сударственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сечен-
новский Университет);
e-mail: dzhebrailova@mail.ru

Irina I. Korobeinikova*, Cand. Sci. (Biol.), Federal
Research Center for Innovator and Emerging
Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: i_korobeinikova@mail.ru

Nikolay A. Karatygin, Cand. Sci. (Biol.), Federal
Research Center for Innovator and Emerging
Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: nikol.karatygin@yandex.ru

Margarita A. Tsyanova, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University of the Ministry
of Health Care of Russia (Sechenov University);
e-mail: oplatchikova@gmail.com

Yana A. Venerina, Cand. Sci. (Med.), I.M. Seche-
nov First Moscow State Medical University of the Mi-
nistry of Health Care of Russia (Sechenov Univer-
sity);
e-mail: yana.venerina@gmail.com

Tamara D. Dzhebrailova, Dr. Sci. (Biol.), Prof.,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical Uni-
versity of the Ministry of Health Care of Russia
(Sechenov University);
e-mail: dzhebrailova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-63-66>



РАЗНООБРАЗИЕ L-МЕТИОНИН СУЛЬФОКСИМИН АЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗ ИЗ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ВИДОВ БАКТЕРИЙ РОДА *ENTEROBACTER*

Т.А. Кудряшов*, М.В. Трунилина, В.В. Быков, А.С. Соколов, Ю.С. Лаптева

Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ
«Пущинский научный центр биологических исследований» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, пр-т Науки, 3

Производные L-метионина (L-метионин сульфоксимин (MSX) и L-метионин сульфон (MSO)) являются ингибиторами L-глутамин синтетазы, за счет чего проявляют токсическое действие на клетки. Они применяются в медицинской практике для терапии воспалений, онкологии и туберкулеза. Бактерии родов *Salmonella*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* устойчивы к токсическому действию MSX и MSO благодаря активности L-метионин сульфоксимин ацетилтрансфераз (MSX-NAT). В данной работе проведен анализ MSX-NAT различных видов рода *Enterobacter* из группы ESKAPE патогенов. Анализ множественного выравнивания ферментов выявил высокий процент идентичности их последовательностей, несмотря на разнообразие длин их полипептидных цепей, а также дополнительные уникальные вставки в N-концевой области белков, функции которых пока не установлены.

Ключевые слова: ESKAPE, GNAT-ацетилтрансферазы, L-метионин сульфоксимин, глутамин синтетаза, *Enterobacter* spp.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 23-24-00478.

Для цитирования: Кудряшов Т.А., Трунилина М.В., Быков В.В., Соколов А.С., Лаптева Ю.С. Разнообразие L-метионин сульфоксимин ацетилтрансфераз из клинически значимых видов бактерий рода *enterobacter*. *Биомедицина*. 2025;21(4):63–66. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-63-66>

Поступила 02.04.2025

Принята после доработки 17.10.2025

Опубликована 10.12.2025

DIVERSITY OF L-METHIONINE SULFOXIMINE ACETYLTRANSFERASES FROM CLINICALLY IMPORTANT BACTERIAL SPECIES OF THE *ENTEROBACTER* GENUS

Timofey A. Kudryashov*, Maria V. Trunilina, Vyacheslav V. Bykov, Andrey S. Sokolov,
Yulia S. Lapteva

Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research
of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

L-methionine derivatives (L-methionine sulfoximine (MSX) and L-methionine sulfone (MSO)) are inhibitors of L-glutamine synthetase, which explains their toxic effect on cells. These derivatives are used in medical practice for treating inflammation, tuberculosis, and oncological diseases. Bacteria of the *Salmonella*, *Pseudomonas*, and *Acinetobacter* genera are resistant to the toxic effect of MSX and MSO due to the activity of L-methionine sulfoximine acetyltransferases (MSX-NAT). In this work, MSX-NAT from various *Enterobacter* species from the ESKAPE group of pathogens was analyzed.

An analysis of multiple enzyme alignments revealed a high percentage of their sequence identity, despite the diversity of their polypeptide chain lengths. In addition, unique insertions in the N-terminal region of the proteins were found, the functions of which remain to be clarified.

Keywords: ESKAPE, GNAT-acetyltransferase, L-methionine sulfoximine, glutamine synthetase, *Enterobacter* spp.

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

Funding: research was funded by a grant from the Russian Science Foundation No. 23-24-00478.

For citation: Kudryashov T.A., Trunilina M.V., Bykov V.V., Sokolov A.S., Lapteva Yu.S. Diversity of L-methionine Sulfoximine Acetyltransferases from Clinically Important Bacterial Species of the *Enterobacter* Genus. *Journal Biomed.* 2025;21(4):63–66. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-63-66>

Submitted 02.04.2025

Revised 17.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Производные метионина — метионин сульфоксимин (MSX) и метионин сульфон (MSO) — являются структурными аналогами глутаминовой кислоты. Их взаимодействие с остатками активного центра L-глутамин синтетазы приводит к ингибированию активности фермента и нарушению метаболизма аммиака в клетке, что влечет за собой её гибель. Ингибиторы глутамин синтетазы проявляют терапевтические эффекты в животных моделях печеночной энцефалопатии, бокового амиотрофического склероза, воспалительной печеночной недостаточности, а также применяются в терапии рака. Поскольку глутамин критически важен для роста микобактерий, MSX используют в качестве противотуберкулёзного средства как самостоятельный препарат либо в совокупности с бедаквилином [1, 4]. Однако в бактериях рода *Salmonella*,

Pseudomonas, *Acinetobacter* и др. обнаружены гены, обеспечивающие клеткам устойчивость к токсическому действию MSX и MSO [2, 3]. Гены кодируют L-метионин сульфоксимин ацетилтрансферазы (MSX-NAT), относящиеся к суперсемейству GNAT-ацетилтрансфераз. Ферменты катализируют перенос ацетильной группы от ацетил коэнзима А на Nα-аминогруппу производных метионина, что приводит к утрате их ингибирующего действия в отношении L-глутамин синтетазы.

Бактерии *Enterobacter* spp., наряду с *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, относятся к группе ESKAPE патогенов, которые вызывают тяжелые инфекции и проявляют множественную антибиотикорезистентность. Они входят в список ВОЗ от 2018 г. как бактерии, для борьбы с которыми

Таблица. Список L-метионин сульфоксимин ацетилтрансфераз различных видов *Enterobacter*
Table. List of L-methionine sulfoximine acetyltransferases of various *Enterobacter* species

Штамм	Название белка	Номер в базе данных Uniprot	Длина, а.о.	pI
<i>Enterobacter asburiae</i>	YncA	A0A376F9D8	172	5,83
<i>Enterobacter cloacae</i>	YncA	A0A377M1T3	151	5,95
<i>Enterobacter hormaechei</i>	YncA	A0A822WGS5	172	5,75
<i>Enterobacter ludwigii</i>	YncA	G8LD01	181	5,89
<i>Enterobacter</i> sp. PGRG2	MddA	A0AAAT9UWG1	172	6,10
<i>Enterobacter</i> sp. RHBSTW-00175	MddA	A0A7L7IXY2	172	5,97

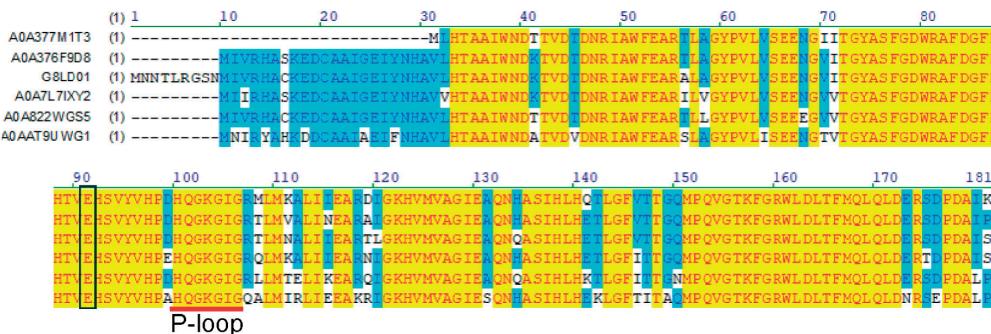


Рис. Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей MSX-NAT, визуализированное при помощи Vector NTI Suite 8.0. Черной рамкой выделен катализитический остаток глутаминовой кислоты (E) в активном центре ферментов. Красной линией подчеркнуты аминокислоты, участвующие в координации ацетил-CoA (P-loop).

Fig. Multiple sequence alignment of MSX-NAT, performed and visualized using Vector NTI Suite 8.0. The black frame highlights the catalytic glutamic acid residue (E) in the enzyme active center. The red line underlines the amino acid sequence involved in acetyl-CoA coordination (P-loop).

необходимо разрабатывать новые антимикробные препараты [5]. В этой связи **цель** данной работы заключалась в сравнительном анализе первичных аминокислотных последовательностей L-метионин сульфоксимиин ацетилтрансферазы различных видов бактерий рода *Enterobacter*.

Материалы и методы

Для поиска L-метионин сульфоксимиин ацетилтрансфераз из различных видов рода *Enterobacter* была проанализирована база данных UniProt. Множественное выравнивание и анализ найденных последовательностей были осуществлены с помощью программного пакета Vector NTI Suite 8.0 (InforMax).

Результаты и их обсуждение

Анализ базы UniProt выявил 6 последовательностей L-метионин сульфоксимиин ацетилтрансфераз различных видов *Enterobacter* длиной от 151 до 181 а.о. (табл.). Все ферменты являются кислыми белками, их предсказанные изоэлектрические точки лежат в пределах от 5,75 до 6,1. Длина MSX-NAT у четырех видов

Enterobacter (*E. asburiae*, *E. hormaechei*, *E. sp. PGRG2*, *E. sp. RHBSTW-00175*) составляет 172 а.о., что соответствует длине наиболее изученных на сегодня MSX-NAT из *Salmonella* и *Pseudomonas*. Однако MSX-NAT у штамма *E. cloacae* меньше на 21 а.о., а MSX-NAT у штамма *E. ludwigii*, напротив, длиннее на 9 а.о. по сравнению с остальными.

Таким образом, анализ последовательностей MSX-NAT различных видов бактерий рода *Enterobacter* позволил выявить различия в организации N-концевого домена ферментов. Вклад в функциональную активность ферментов каждой из выявленных последовательностей на сегодняшний момент не описан в мировой литературе и требует дальнейшего изучения. Таким образом, анализ последовательностей MSX-NAT различных видов бактерий рода *Enterobacter* позволил выявить различия в организации N-концевого домена ферментов. Вклад в функциональную активность ферментов каждой из выявленных последовательностей на сегодняшний момент не описан в мировой литературе и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Berlicki L. Inhibitors of glutamine synthetase and their potential application in medicine. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2008;8:869–878.
- Davies A.M., Tata R., Beavil R.L., Sutton B.J., Brown P.R. 1-Methionine sulfoximine, but not phosphinothricin, is a substrate for an acetyltransferase (gene PA4866) from *Pseudomonas aeruginosa*: structural and functional studies. *Biochemistry*. 2007;46:1829–1839.
- Hentchel K.L., Escalante-Semerena J.C. In *Salmonella enterica*, the Gcn5-related acetyltransferase MddA (formerly YncA) acetylates methionine sulfoximine and methionine sulfone, blocking their toxic effects. *Journal of Bacteriology*. 2015;197:314–325.
- Odell L.R., Nilsson M.T., Gising J., Lagerlund O., Muthas D., Nordqvist A., Karlen A., Larhed M. Functionalized 3-amino-imidazo[1,2-a]pyridines: a novel class of drug-like *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009;19:4790–4793.
- Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y., Ouellette M., Outterson K., Patel J., Cavalieri M., Cox E.M., Houchens C.R., Grayson M.L., Hansen P., Singh N., Theuretzbacher U., Magrini N. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet. Infectious diseases*. 2018;18:318–327.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кудряшов Тимофей Андреевич*, Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: kudryashovtimm@gmail.com

Трунилина Мария Викторовна, Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: masha.trunilina@mail.ru

Быков Вячеслав Владимирович, Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: naggilan88@gmail.com

Соколов Андрей Сергеевич, к.б.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: 212sok@gmail.com

Лаптева Юлия Сергеевна, к.б.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: yulia.s.lapteva@gmail.com

Timofey A. Kudryashov*, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: kudryashovtimm@gmail.com

Maria V. Trunilina, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: masha.trunilina@mail.ru

Vyacheslav V. Bykov, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: naggilan88@gmail.com

Andrey S. Sokolov, Cand. Sci. (Biol.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: 212sok@gmail.com

Lapteva Yulia Sergeevna, Cand. Sci. (Biol.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: yulia.s.lapteva@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-67-72>



ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА

А.К. Лапенко*, Л.Н. Комарова

Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО
«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»
249039, Российская Федерация, Калужская обл., г.о. Обнинск, тер. Студгородок, 1

Хорошо известно, что для исследования реакции тканей на действие любых факторов лучше использовать трехмерные клеточные модели, т.к. именно они обеспечивают физиологическое состояние клеточных популяций. В данной работе приведены результаты исследования показателей метаболической активности и морфологических свойств трехмерных клеточных моделей (сфероидов), полученных из фибробластов легкого эмбриона человека ФЛЭЧ-104 и фибробластов человека hTERT. Клеточные сфероиды получали методом низкоадгезивной поверхности. Для получения сфероидов использовали следующие концентрации клеток: 5, 8, 10, 15, 30, 60 тыс. клеток/сфероид. Оценку метаболической активности сфероидов проводили с помощью МТТ-теста. В работе выявлена зависимость исследуемых показателей сфероидов от типа клеточных линий, из которых они получены, а также от начальной концентрации клеток.

Ключевые слова: сфероиды, фибробласты ФЛЭЧ-104, фибробласты hTERT, 3D-культтивирование, доклинические модели

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лапенко А.К., Комарова Л.Н. Исследование метаболической активности и морфологических свойств клеточных сфероидов, полученных из фибробластов человека. *Биомедицина*. 2025;21(4):67–72. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-67-72>

Поступила 11.04.2025

Принята после доработки 01.10.2025

Опубликована 10.12.2025

INVESTIGATION OF METABOLIC AND MORPHOMETRIC DYNAMICS OF HUMAN FIBROBLAST SPHEROIDS

Alina K. Lapenko*, Ludmila N. Komarova

Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — Branch of the National Research Nuclear University
“MEPhI” (Moscow Engineering Physics Institute)
249039, Russian Federation, Kaluga Region, Obninsk, Studgorodok, 1

Three-dimensional cellular models are known to be optimal for studying the response of tissues to external factors due to their ability to accurately replicate the physiological state of cell populations. The present study investigates the metabolic activity and morphological properties of three-dimensional cellular models (spheroids) obtained from human embryo lung fibroblasts FLEH-104 and human fibroblasts hTERT. Cellular spheroids were obtained by means of the low-adhesive surface method using the following cell concentrations: 5, 8, 10, 15, 30, 60 thousand cells/spheroid. The metabolic activity of the as-obtained spheroids was assessed using an MTT-test. The study revealed the dependence of the studied parameters of spheroids on the type of cell lines from which they were obtained, as well as on the initial concentration of cells.

Keywords: spheroids, FLEH-104 fibroblasts, hTERT fibroblasts, 3D cultivation, preclinical models

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

For citation: Lapenko A.K., Komarova L.N. Investigation of Metabolic and Morphometric Dynamics of Human Fibroblast Spheroids. *Journal Biomed.* 2025;21(4):67–72. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-67-72>

Submitted 11.04.2025

Revised 01.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Клеточные сфераиды являются одним из типов трехмерных клеточных моделей, которые частично способны воспроизводить физиологические условия клеточных популяций [3]. Характерными особенностями клеточных сфераидов являются наличие градиента кислорода, питательных веществ, продуктов метаболизма, гетерогенности состава [6]. Клеточные сфераиды из фибробластов — актуальная модель для исследования множества биологических процессов. Так, например, теломеризованные фибробlastы могут выступать в качестве объекта исследований патологических гипертрофических рубцов *in vitro* [5]. Клеточные сфераиды, полученные из фибробластов, способны имитировать механизмы, которые лежат в основе развития фиброза [4]. В связи с широким применением клеточных сфераидов из фибробластов изучение закономерностей изменения их метаболических характеристик и размеров от начальной концентрации клеток является особо актуальным.

Цель работы — оценить изменение метаболической активности и размеров сфераидов из различных клеточных линий фибробластов человека от начальной концентрации клеток.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования были выбраны фибробласты легкого эмбриона человека ФЛЭЧ-104 (FLEH-104) и теломе-

ризованные фибробласти человека hTERT (fb-hTERT).

Культивирование клеток в монослое проводилось по стандартной методике [2]. В виде монослоя клетки культивировали в пластиковых культуральных фляконах (“Corning”, США) в полной питательной среде DMEM («ПанЭко», Россия), содержащей 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота (“Gibco”, США), пенициллин (50000 ед./л) («ПанЭко», Россия), стрептомицин (50 мг/л) («ПанЭко», Россия) и глютамин (292 мг/л) («ПанЭко», Россия). Поддерживали жизнеспособность культур в CO₂-инкубаторе при температуре 37°C (“CB 53 Binder”, Германия) и при 5% содержании CO₂.

Клеточные сфераиды получали методом культивирования на низкоадгезивной поверхности [1]. Для достижения условий низкой адгезии лунки 96-луночного планшета покрывали 1,5% р-ром агарозы. Для создания сфераидов использовали следующие концентрации клеток: 5, 8, 10, 15, 30, 60 тыс. клеток/сфераид. Культивирование сфераидов осуществляли в течение 15 дней. Целостность агарозного покрытия и морфометрические свойства сфераидов оценивали с помощью инвертированного микроскопа «Микромед И». Метаболическую активность клеток в составе сфераида оценивали проведением MTT-теста. Определение диаметра клеточных сфераидов проводили с помощью описанного нами ранее метода, основанного на использовании технологий

компьютерного зрения [7]. Для каждой исследуемой концентрации сфероидов получено 30 сфероидов. Статистическую обработку полученных данных и их визуализацию проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8.

Результаты и их обсуждение

Клеточные сфероиды, полученные из клеточной линии фибробластов человека hTERT, имели ровный округлый край. Сфероиды сохраняли округлую форму до 15 сут культивирования. Сфероиды, полученные из клеточной линии фибробластов легкого эмбриона человека ФЛЭЧ-104, также имели ровный округлый край. Сфероиды сохраняли округлую форму до 15 сут культивирования.

На рис. 1 показано изменение диаметра сфероидов из клеточных линий ФЛЭЧ-104 (панель А) и hTERT (панель Б) в процессе культивирования. В процессе культивирования у всех групп клеточных сфероидов отмечалось уменьшение диаметра. Это наблюдение соответствует современным представлениям о поведении трехмерных клеточных культур. Примечательно, что степень компактизации клеточных сфероидов пропорциональна первоначальному количеству клеток: чем больше по-

севная концентрация, тем более выражено уменьшение диаметра. Уменьшение диаметра было замечено у сфероидов с максимальной первоначальной концентрацией 60000 кл./сфероид. Это может быть связано с высокой концентрацией клеток, а следовательно, большей их компактизацией. Выраженного уменьшения диаметра сфероидов с остальными исходными концентрациями не наблюдали.

Выявлено, что сфероиды, полученные из теломеризированных фибробластов человека hTERT, имели меньший диаметр, чем сфероиды, полученные из фибробластов легких ФЛЭЧ-104, это может быть обусловлено особенностями пролиферативной активности используемых клеточных линий и требует дополнительных исследований.

На рис. 2 показано изменение метаболической активности сфероидов из клеточных линий фибробластов человека ФЛЭЧ-104 (панель А) и hTERT (панель Б) в процессе культивирования.

Видно, что выраженный рост метаболической активности наблюдался у сфероидов из клеток FLEH-104, образованных при посевной концентрации клеток 5000, 8000, 10000, 15000 кл./сфероид. У сфероидов, образованных из 30000 кл./сфероид, снижения метаболической активности в т-

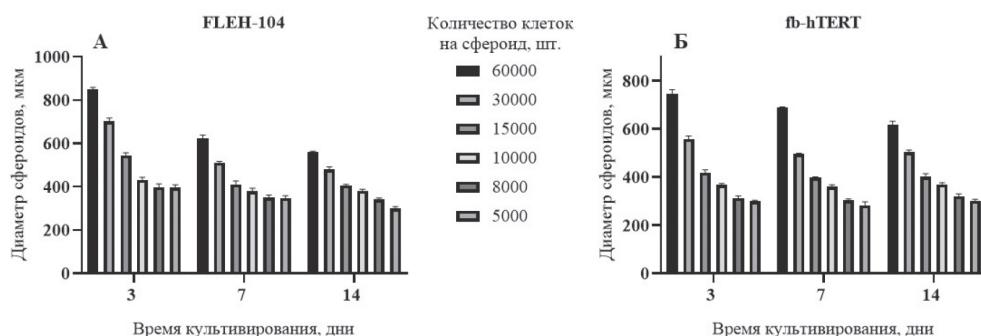


Рис. 1. Изменение диаметра сфероидов из клеточных линий ФЛЭЧ-104 (А) и фибробластов человека hTERT (Б) в процессе культивирования.

Fig. 1. Changes in the diameter of spheroids from cell lines FLECH-104 (A) and human fibroblasts hTERT (B) during cultivation.

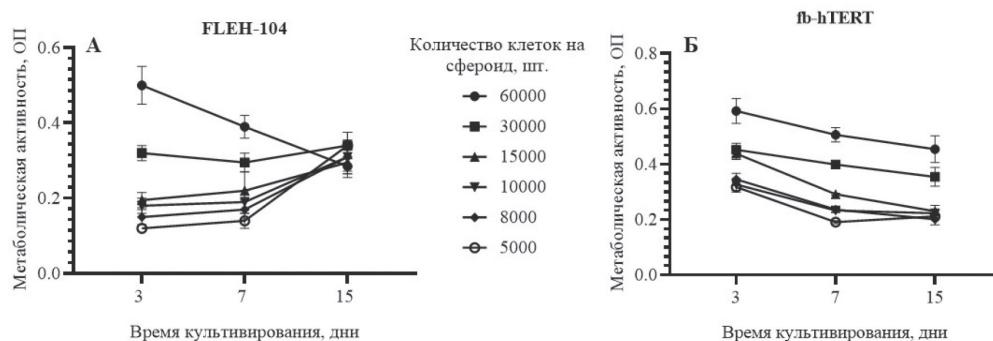


Рис. 2. Изменение метаболической активности сфероидов из клеточных линий ФЛЭЧ-104 (А) и фибробластов человека hTERT (Б) в процессе культивирования.

Fig. 2. Changes in the metabolic activity of spheroids from FLECH-104 (A) cell lines and hTERT (B) human fibroblasts during cultivation.

чение 15 сут не наблюдалось. Выраженное снижение метаболической активности было замечено на сфероидах, образованных из 60000 кл./сфераид. В процессе культивирования клеточных сфероидов из клеток фибробластов человека hTERT метаболическая активность клеточных сфероидов снижается независимо от исходной концентрации клеток. Закономерное уменьшение количества метаболически активных клеток может быть обусловлено формированием в составе сфероида фракции погибших клеточных популяций.

Выходы

В ходе проведенного исследования были получены трехмерные клеточные модели из фибробластов человека hTERT и фибробластов легкого эмбриона человека ФЛЭЧ-104 при различных посевных концентрациях: 5000, 8000, 10000, 15000, 30000 и 60000 клеток на сфероид. Основной целью работы было изучение влияния начальной клеточной концентрации на метаболическую активность и диаметр сфероидов из клеточных линий фибробластов, что имеет важное значение для дальнейших исследований с использованием этих клеточных культур.

Было установлено, что чем выше начальная клеточная концентрация, тем выше степень компактации клеточных сфероидов. Установленные принципы изменения диаметра сфероидов в зависимости от начальной клеточной концентрации важны для стандартизации методов получения трехмерных клеточных культур, поскольку начальная концентрация клеток является способом регулирования размера клеточных сфероидов. Полученные результаты могут быть применены для создания клеточных сфероидов, которые будут использоваться в области регенеративной медицины, в частности в 3D-биопринтинге, т.к. для этого необходимы клеточные сфероиды определенных размеров. Диаметр клеточных сфероидов является одним из ключевых параметров, анализируемых в исследованиях для оценки эффектов действия терапевтических агентов. Представленные результаты позволяют избежать ложных выводов в анализе эффектов изучаемых факторов, что является важным аспектом для дальнейших исследований в области клеточной биологии и разработке новых терапевтических подходов.

Результаты показали, что метаболическая активность клеточных сфероидов из указанных клеточных линий фибробластов

человека зависит от начальной концентрации клеток. Метаболическая активность сфероидов из фибробластов hTERT снижается в исследуемом диапазоне от 5000 до 60000 кл./сфераид. Напротив, метаболическая активность клеточных сфероидов из фибробластов легкого эмбриона человека ФЛЭЧ-104 в начальных концентрациях 5000, 8000, 10000, 15000 кл./сфераид повышается, при концентрации 30000 кл./сфераид — не изменяется. Для клеточных сфероидов из фибробластов легкого эмбриона человека 60000 кл./сфераид характерно снижение метаболической активности в процессе культивирования. Выявленные закономерности имеют существенное значение, поскольку характер

изменения метаболической активности клеток в составе сфераида является критически важным параметром для применения в фармацевтических исследованиях, регенеративной медицине и моделировании биологических процессов. Показанные различия в изменении метаболической активности клеточных сфероидов из фибробластов различного происхождения могут быть использованы при выборе объектов в соответствии с задачами исследований.

Таким образом, результаты нашего исследования не только подтверждают существующие представления о поведении трехмерных клеточных культур, но и открывают новые горизонты для их применения в биомедицинских исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Грядунова А.А., Буланова Е.А., Кудан Е.В., Переира Ф.Д.А.С., Хесуани Ю.Д., Миронов В.А. Масштабируемая биофабрикация и морфологическая оценка тканевых сфероидов. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019;8(2):12–20. [Gryadunova A.A., Bulanova E.A., Kudan E.V., Pereira F.D.A.S., Hesuani Yu.D., Mironov V.A. Masshtabriuemaya biofabrikatsiya i morfologicheskaya otsenka tkanevykh sferoidov [Scalable biofabrication and morphological evaluation of tissue spheroids]. *Clinical and experimental morphology*. 2019;8(2):12–20. (In Russian)].
- Работа с культурами клеток. Уч.-метод. пособ. Под ред. Черкасовой Е.И., Брилкиной А.А. Н. Новгород: Изд-во Нижегородского университета, 2015:57. [Rabota s kulturami kletok. Uch.-metod. posob. [Working with cell cultures. Teaching aid]. Ed. by Cherkasova E.I., Brilkina A.A. N. Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskogo universiteta, 2015:57. (In Russian)].
- Согомонян А.С. и др. Метод получения трехмерных клеточных сфероидов: универсальный инструмент для изучения цитотоксических свойств противоопухолевых соединений *in vitro*. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2022;14(1):92–100. [Sogomonian A.S., et al. Metod poluchenija trekhmernykh kletochnykh sferoidov: universalnyi instrument dlya izuchenija tsitotoksicheskikh svoistv protivoopukholevykh soedinenij *in vitro* [Method for obtaining three-dimensional cellular spheroids: a universal tool for studying the cytotoxic properties of antitumor compounds *in vitro*]. *Acta Naturae* (Russian version). 2022;14(1):92–100. (In Russian)].
- Толстолужинская А.Е., Басалова Н.А., Карагяур М.Н., Еремичев Р.Ю. Создание 3D м-
- odeli, imitiruyushchey strukturu fibroticheskogo fokusa. Mat-ly XXVIII Vseross. konf. molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem «Aktualnye problemy biomeditsiny». СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 2022:353–354. [Tolstoluzhinskaya A.E., Basalova N.A., Karagyaur M.N., Eremichev R.Yu. Sozdanie 3D modeli, imitiruyushchei strukturu fibroticheskogo fokusa. Mat-ly XXVIII Vseross. konf. molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem «Aktualnye problemy biomeditsiny» [Creation of a 3D model simulating the structure of a fibrotic focus. Proceedings of the XXVIII All-Russian Conference of Young Scientists with International Participation “Actual Problems of Biomedicine”]. St. Petersburg: Pervyi Sankt-Peterburgskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. akademika I.P. Pavlova Publ., 2022:353–354. (In Russian)].
- Шадрин В.С., Кожин П.М., Шошина О.О., Лузгина Н.Г., Русанов А.Л. Теломеризованные фибробласти как потенциальный объект для 3D-моделирования патологических гипертрофических рубцов *in vitro*. *Вестник Российской государственного медицинского университета*. 2020;5:82–90. [Shadrin V.S., Kozhin P.M., Shoshina O.O., Luzgina N.G., Rusanov A.L. Telomerizovannye fibroblasty kak potentsialnyi obekt dlya 3D-modelirovaniya patologicheskikh gipertroficheskikh rubtsov *in vitro*. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Russian State Medical University]. 2020;5:82–90. (In Russian)].

6. Białkowska K., Komorowski P., Bryszewska M., Miłowska K. Spheroids as a Type of Three-Dimensional Cell Cultures—Examples of Methods of Preparation and the Most Important Application. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(17):6225. DOI: 10.3390/ijms21176225.
7. Lapenko A.K., Olkhovaya Y.R., Kuptsova P.S., Chudnovets T.A., Lyapunova Y.R., Komarova L.N. Size analysis of three-dimensional cellular models with computer vision technology. *J. of Bioinformatics and Genomics*. 2024;4(26). DOI: 10.60797/jbg.2024.26.1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лапенко Алина Константиновна*, Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»;
e-mail: lapenkoak23@oiate.ru

Комарова Людмила Николаевна, д.б.н., проф., Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»;
e-mail: komarova_l411@mail.ru

Alina K. Lapenko*, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — Branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Moscow Engineering Physics Institute);
e-mail: lapenkoak23@oiate.ru

Ludmila N. Komarova, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — Branch of the National Research Nuclear University “MEPhI” (Moscow Engineering Physics Institute);
e-mail: komarova_l411@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-73-76>



РАЗРАБОТКА НОВЫХ КОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА ПОСЛЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

А.А. Небежев*, И.В. Решетов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
119048, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель работы — проведение комплекса доклинических испытаний с целью изучения биомедицинских свойств и обоснования преимуществ использования персонализированных модельных имплантатов на основе оксида алюминия в реконструкции дефектов лицевого скелета.

Объект исследования: клеточные культуры и лабораторные животные, не менее 30 особей мелких лабораторных животных (мыши или крысы) и не менее 20 особей среднеразмерных лабораторных животных — кроликов.

В результате проведения исследования определена и обоснована необходимость применения модельных имплантатов на основе оксида алюминия и титан-алюминия для реконструкции лицевого скелета.

Данные преимущества свидетельствуют о важности ее интеграции как эффективной методики в классическое хирургическое лечение большинства пациентов, нуждающихся в реконструкции.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, реконструкция лицевого скелета, оксид алюминия, титан-алюминий, композитные материалы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Небежев А.А., Решетов И.В. Разработка новых композитных материалов для реконструкции лицевого скелета после онкологических операций. *Биомедицина*. 2025;21(4):73–76.
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-73-76>

Поступила 21.04.2025

Принята после доработки 01.11.2025

Опубликована 10.12.2025

DEVELOPMENT OF NEW COMPOSITE MATERIALS FOR FACIAL SKELETON RECONSTRUCTION AFTER ONCOLOGIC SURGERY

Alim A. Nebezhev*, Igor V. Reshetov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
of the Ministry of Health Care of Russia (Sechenov University)
119048, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, Build. 2

A set of preclinical trials was conducted to study the biomedical properties of personalized model implants based on aluminum oxide in the reconstruction of facial skeletal defects and to substantiate the advantages of their use. The study involved cell cultures and laboratory animals, including at least 30 small-sized laboratory animals (mice or rats) and at least 20 medium-sized laboratory animals (rabbits). The advantages of model implants based on aluminum oxide and titanium aluminum for facial skeletal reconstruction

are demonstrated. On their basis, the relevance of integrating the discussed approach into conventional surgical treatment for the majority of patients requiring reconstruction is substantiated.

Keywords: head and neck tumors, facial skeleton reconstruction, aluminum oxide, aluminum titanium, composite materials

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

For citation: Nebezhev A.A., Reshetov I.V. Development of New Composite Materials for Facial Skeleton Reconstruction After Oncologic Surgery. *Journal Biomed.* 2025;21(4):73–76. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-73-76>

Submitted 21.04.2025

Revised 01.11.2025

Published 10.12.2025

Введение

В научных литературных и патентных базах не обнаружены сведения об использовании непосредственно модельных имплантатов на основе титан-алюминия в реконструкции лицевого скелета.

Таким образом, впервые будут изучены преимущества и недостатки использования модельных имплантатов на основе титан-алюминия с использованием клеточных культур и лабораторных животных.

Индивидуальные имплантаты для наших задач изготавливают из порошка титанового сплава марки ВТ-6, а именно сплава титана с добавлением 6% алюминия и 4% ванадия Ti-6Al-4V по ГОСТ Р ИСО 5832-3-2020 производства АО «Чепецкий механический завод» Госкорпорации «Росатом» (Россия). Размер отдельных гранул порошка 15–55 мкм.

Впервые будут разработаны алгоритм и сроки оценки функциональных результатов исследования с применением таких методов, как наблюдение, гистологический анализ, выполнение КТ-контроля.

Материалы и методы

Объект исследования: клеточные культуры и лабораторные животные, не менее 30 особей мелких лабораторных животных (мыши или крысы) и не менее 20 особей среднеразмерных лабораторных животных (кролики).

Подбор и анализ современных литературных данных, опубликованных за последние 5 лет на платформе Google scholar, Pubmed.

Результаты и их обсуждение

При реконструкции челюстно-лицевой области с использованием костных аутотрансплантатов не всегда можно добиться идеальных косметических результатов из-за трудностей моделирования фрагментов костей под анатомически сложную структуру лицевого скелета. Методики исправления дефектов в области головы и шеи с использованием различных аутотканей неразрывно связаны с дополнительной хирургической травмой, возможным развитием разного рода осложнений после формирования донорской зоны, особенно в случае применения костных лоскутов [1]. Исходя из вышесказанного, в реконструктивной хирургии челюстно-лицевой области активно развивается направление по использованию искусственных тканей [5]. Различные реконструктивные имплантаты, созданные на основе титана и полимеров, могут адаптироваться под различные клинические задачи. Практический опыт использования данных имплантатов показал, что они имеют недостатки. Так, у трети больных присутствует хроническое воспаление и отторжение конструкции.

Для реконструкции костей чаще всего пользуются керамическими изделиями.

Химическая связь этих материалов схожа с неорганической составляющей костной ткани. В силу того что они не воспринимаются организмом как чужеродные (биохимические реакции на границе с костью приводят к интенсивному прорастанию тканей в имплантат и активному остеогенезу), а также вследствие наличия у них активности при остеогенезе, по причине их активного роста под действием иммунной системы происходит активный процесс превращения ткани во внекостный каркас. Помимо биосовместимости и остеointеграции, биоматериал должен отвечать основным требованиям к противомикробным свойствам. Грамположительный золотистый стафилококк и грамотрицательная кишечная палочка ответственны за большинство инфекций, связанных с биоматериалом. На ранних стадиях колонизации патогенные микроорганизмы образуют защитную биопленку, что затрудняет ликвидацию [4].

Особое внимание стоит уделить керамике из оксида алюминия Al_2O_3 , включенного в реестр материалов, разрешенных к использованию при замене костных имплантатов и регулируемых стандартом ISO (ISO 6474 от 02.01.2014). Алюмооксидная керамика обладает такими свойствами, как высокая прочность, высокая твердость, хорошая стойкость к химической корро-

зии и химическая стабильность, что дает широкие возможности для ее использования в композитных материалах. Прочность биокерамического имплантата на сжатие способна достигать 130 МПа (прочность на сжатие лицевых костей и малоберцовой кости составляет 97 и 129 МПа соответственно). Отличительной особенностью материала является способность придавать ему бимодальную структуру пор, представленную микропорами и макропорами, а также поровыми каналами неправильной формы и средним размером 30–50 мкм. Также протезирование керамическими имплантатами не является противопоказанием для проведения адьювантной лучевой терапии [2, 3].

Выводы

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что вопросы оптимизации реконструктивно-пластикаского лечения больных с новообразованиями области головы и шеи с использованием различных искусственных имплантатов по данный момент не теряют актуальности. Непосредственно применение оксида алюминия и титан-алюминия при реконструкции лицевого скелета в полной мере не изучено. Все эти факторы определяют целесообразность выбора представленного направления исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Железная Ю.К., Железный С.П. Комплексная реабилитация больных после костно-реконструктивных операций в челюстно-лицевой области. *Медицина и образование в Сибири*. 2015;1:28. [Zheleznyaya Yu.K., Zhelezny S.P. Kompleksnaya reabilitatsiya bolnykh posle kostno-rekonstruktivnykh operatsii v chelyustno-litsevoi oblasti [Comprehensive rehabilitation of patients after bone reconstructive surgeries in the maxillofacial region]. *Meditina i obrazovanie v Sibiri* [Journal of Siberian Medical Sciences]. 2015;1:28. (In Russian)].
2. Каралкин П.А., Кудрин К.Г., Святославов Д.С., Усатов Д.А., Решетов И.В. Разработка и доклинические испытания персонализированных по-
- ристых титановых имплантатов с биоактивными покрытиями в модельных системах. *Биомедицина*. 2023;19(3Е):104–109. [Karalkin P.A., Kudrin K.G., Svyatoslavov D.S., Usatov D.A., Reshetov I.V. Razrabotka i doklinicheskie ispytaniya personalizirovanniykh poristykh titanovykh implantatov s bioaktivnymi pokrytiyami v modelnykh sistemakh [Development and preclinical testing of personalized porous titanium implants with bioactive coatings in model systems]. *Biomedicina* [Journal Biomed]. 2023;19(3Е):104–109. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2713-0428-19-3Е-104-109.
3. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т., Буякова С.П., Кульков С.Н. Керамические и костно-керамические имплантаты: перспективные направ-

- ления. *Хирургия позвоночника*. 2013;4:052–062. [Kirilova I.A., Sadovoy M.A., Podorozhnaya V.T., Buyakova S.P., Kulkov S.N. Keramicheskie i kostno-keramicheskie implantaty: perspektivnye napravleniya [Ceramic and bone-ceramic implants: promising directions]. *Khirurgiya pozvonochnika [Spine surgery]*. 2013;4:052–062. (In Russian)].
4. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Кульков С.Н., Буякова С.П., Чернов В.И., Мухамедов М.Р., Буяков А.С. Методика реконструкции челюстно-лицевой области с использованием индивидуальных имплантатов из биоактивной керамики. *Опухоли головы и шеи*. 2017;7(4):29–34. [Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Kulkov S.N., Buyakova S.P., Chernov V.I., Mukhamedov M.R., Buyakov A.S. Metodika rekonstruksii chelyustno-litsevoi oblasti s ispolzovaniem individualnykh implantatov iz bioaktivnoi keramiki [Methodology for reconstruction of the maxillofacial region using individual implants made of bioactive ceramics]. *Opukholi golo-
vy i shei [Head and Neck Tumors]*. 2017;7(4):29–34. (In Russian)].
5. Решетов И.В., Гапонов М.Е., Святославов Д.С., Богословский С.Г. Создание имплантатов методом аддитивных технологий для реконструкции тканей головы и шеи. *Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»*. 2018;4:48–57. [Reshetov I.V., Gaponov M.E., Svyatoslavov D.S., Bogoslovsky S.G. Sozdanie implantatov metodom additivnykh tekhnologii dlya rekonstruksii tkanei golovy i shei [Creation of implants by additive technologies for reconstruction of head and neck tissues]. *Golova i sheya. Rossiiskoe izdanie. Zhurnal ObShcherossiiskoi obShchestvennoi organizatsii «Federatsiya spetsialistov po lecheniyu zabolевaniy golovy i shei» [Head and Neck. Russian edition. Journal of the All-Russian public organization “Federation of specialists in the treatment of diseases of the head and neck”]*. 2018;4:48–57. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Небежев Алим Арсенович*, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: alim-nebezhev@mail.ru

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., проф., акад. РАН, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: reshetoviv@mail.ru

Alim A. Nebezhev*, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia (Sechenov University);
e-mail: alim-nebezhev@mail.ru

Igor V. Reshetov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the Russian Academy of Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia (Sechenov University);
e-mail: reshetoviv@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-77-81>



СИНАПТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ГИППОКАМПА В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ

А.В. Савотченко^{1,*}, П.А. Галенко-Ярошевский², Е.Н. Чуян³

¹ ФГБОУ ВО «Азовский государственный педагогический университет им. П.Д. Осипенко»
271118, Российская Федерация, Запорожская обл., Бердянск, ул. Свободы, 101/1

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
350063, Российская Федерация, Краснодарский край, Краснодар, ул. им. Седина, 4

³ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
295007, Российская Федерация, Республика Крым, Симферополь, пр-т Акад. Вернадского, 4

Изменения активности нейраминидазы способны существенно влиять на нейрональные процессы. В предыдущей работе было продемонстрировано формирование новых синапсов вследствие блокады нейраминидазы. В настоящем исследовании мы проанализировали влияние снижения активности эндогенной нейраминидазы на синаптическую эффективность новообразованных синапсов гиппокампа. Предварительная обработка срезов специфическим блокатором N-ацетил-2,3-дегидро-2-деокси нейраминовой кислотой (NADNA) приводит к значительному повышению амплитуды синаптических ответов, сопровождающееся снижением их вариативности, а также смещением влево кривых «вход-выход», что может свидетельствовать об увеличении возбуждающих связей в CA3–CA1 нейронных сетях гиппокампа.

Ключевые слова: нейраминидаза, полисиаловые кислоты, гиппокамп, синаптическая эффективность
Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства просвещения РФ (номер OTGE-2025-0019, рег. № 1024122400023-5-5.3.1) и программы исследований № АААА-А21-121011990099-6.

Для цитирования: Савотченко А.В., Галенко-Ярошевский П.А., Чуян Е.Н. Синаптическая эффективность нейронных сетей гиппокампа в условиях блокады нейраминидазы. *Биомедицина*. 2025;21(4): 77–81. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-77-81>

Поступила 18.07.2025

Принята после доработки 27.10.2025

Опубликована 10.12.2025

SYNAPTIC EFFICACY OF HIPPOCAMPAL NEURONAL NETWORKS DUE TO NEURAMINIDASE INHIBITION

Alina V. Savotchenko^{1,*}, Pavel A. Galenko-Yaroshevsky², Elena N. Chuyan³

¹ P.D. Osipenko Azov State Pedagogical University
271118, Russian Federation, Zaporozhie Region, Berdyansk, Svobody Str., 101/1

² Kuban State Medical University
350063, Russian Federation, Krasnodar Krai, Krasnodar, Sedina Str., 4

³ V.I. Vernadsky Crimean Federal University
295007, Russian Federation, Crimea Republic, Simferopol, Vernadsky Ave., 4

Alterations in neuraminidase activity can significantly affect neuronal processes. In our previous work, we demonstrated the formation of new synapses as a result of neuraminidase blockage. In the present study, we analyzed the effect of reduced endogenous neuraminidase activity on the synaptic efficacy of newly formed hippocampal synapses. Preincubation of slices with the N-acetyl-2,3-dehydro-2-deoxyneuraminic acid (NADNA) specific inhibitor resulted in a significant increase in the amplitude of synaptic responses, accompanied by reduced variability and a leftward shift of the input–output curves, suggesting an enhancement of excitatory connectivity within the CA3-to-CA1 hippocampal network.

Keywords: neuraminidase, polysialic acids, hippocampus, synaptic efficacy

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

Funding: the study was conducted within the state assignment of the Ministry of Education of the Russian Federation (No. OTGE-2025-0019, Registration Code 1024122400023-5-5.3.1) and as part of research program No. AAAA-A21-121011990099-6.

For citation: Savotchenko A.V, Galenko-Yaroshevsky P.A., Chuyan E.N. Synaptic Efficacy of Hippocampal Neuronal Networks Due to Neuraminidase Inhibition. *Journal Biomed.* 2025;21(4):77–81. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-77-81>

Submitted 18.07.2025

Revised 27.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

В головном мозге основными носителями полисиаловых кислот (ПСК) являются нейронные молекулы клеточной адгезии (NCAM) и потенциал-зависимые натриевые каналы [1, 6]. Оба белка отличаются высокой степенью гликозилирования и содержат значительное количество сиаловых остатков во внеклеточных доменах. Ключевым регулятором уровня сиализации является фермент нейраминидаза. Удаление ПСК при участии нейраминидазы повышает порог возбуждения и снижает эпилептиформную активность [4]. Десиализация NCAM влияет на миграцию клеток, аксональный рост и синаптогенез [2].

Накопленные данные указывают на возможную связь между снижением нейраминидазы и повышением нейрональной возбудимости. Так, было показано, что блокада эндогенной нейраминидазы усиливает вероятность судорог и усугубляет гиппокампальные эпилептиформные разряды *in vivo*. Фармакологические ингибиторы нейраминидазы повышают нейрональную синхронизацию и вызывают концентрационно-зависимый рост популяционной активности

в поле СА3 гиппокампа. Клинические наблюдения демонстрируют, что судороги являются распространённым симптомом заболеваний, связанных с нарушением метаболизма сиаловых кислот или дефицитом нейраминидазы [3, 4, 7].

Цель работы — определение механизмов повышения возбудимости при дефиците эндогенной нейраминидазы.

Материалы и методы

Исследование проводили на 19–21-дневных самцах крыс Wistar. Переживающие срезы гиппокампа были получены с использованием описанной ранее методики [5]. Отведение полевых потенциалов производили от пирамидного слоя области СА1. Популяционные спайки (ПС) вызывали путем стимуляции коллатералей Шаффера концентрическим биполярным электродом («FHC Inc.», США) с использованием стимулятора с изолированным выходом (ISO-Flex, «A.M.P. Instruments», Израиль). Максимальную синаптическую реакцию определяли путем генерации кривых «вход–выход». Для регистрации

базовых условий текущие значения стимуляции устанавливали на уровне 30% от максимального ответа. Сигналы оцифровывали на частоте 10 кГц с использованием аналогово-цифрового преобразователя («National Instruments», США).

Срезы мозга инкубировали с блокатором нейраминидазы NADNA (500 мкмоль; «Sigma-Aldrich», США) на протяжении 2 ч при комнатной температуре.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Clampfit («Axon Instruments», США), Origin 7.5 («OriginLab», США) и GraphPad Prism 8 («GraphPad», США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнение данных производили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями и t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Мы оценивали изменения синаптической эффективности нейронных сетей в услови-

ях ингибиции нейраминидазы путем построения кривых зависимости величины амплитуды ПС от интенсивности стимуляции. Повышение интенсивности стимуляции вызывало увеличению амплитуды ПС в срезах, инкубированных с NADNA ($n=10$), по сравнению с контрольными срезами ($n=9$). Двухфакторный дисперсионный анализ выявил значительный эффект применения NADNA на кривые «вход-выход» (фактор группы $F_{1,17}=14,69$; $p=0,0013$; рис. А).

Результаты предыдущей работы демонстрируют увеличение плотности синапсов гиппокампа вследствие блокады нейраминидазы [5]. Для исследования функциональных возможностей новообразованных контактов мы взяли значения амплитуды ПС в контрольных ($n=16$) и инкубированных с NADNA срезах ($n=17$). Было выявлено существенное увеличение максимальных значений амплитуды ПС в обработанных NADNA срезах (NADNA: $2,29\pm 0,09$ мВ; контроль: $1,64\pm 0,13$ мВ, $t_{31}=4,1$, $p<0,001$). Анализ средних значений ПС показал

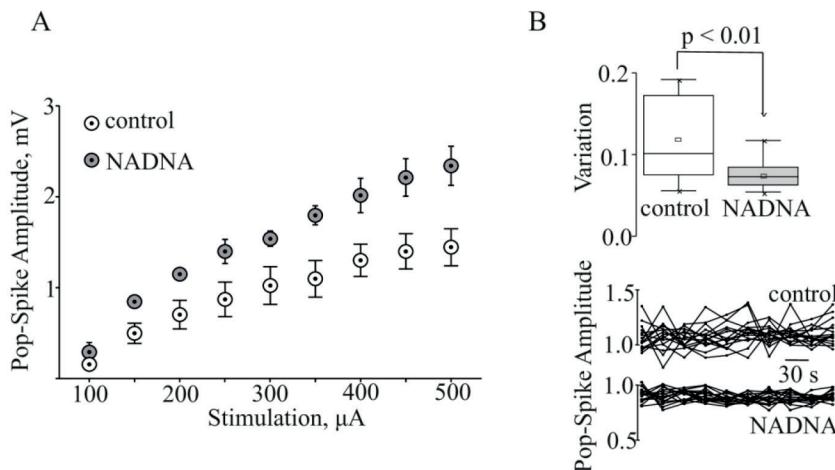


Рис. Синаптическая эффективность нейронных сетей гиппокампа в условиях блокады нейраминидазы: А — изменение амплитуды популяционных спайков в ответ на возрастающую стимуляцию (100 до 500 μ A) коллатералей Шаффера; В — вариативность средних значений ПС, отведенных каждые 30 с в контрольных и обработанных NADNA срезах.

Fig. Synaptic efficacy of hippocampal neuronal networks due to neuraminidase inhibition: A — alteration of population spike amplitude with increasing stimulation intensities (from 100 to 500 μ A); B — variability of mean PS values recorded every 30 s in control and NADNA-pretreated slices.

уменьшение коэффициента вариативности популяционных явлений в ответ на ингибирование нейраминидазы (контроль: $0,12\pm0,01$ мВ; NADNA: $0,08\pm0,01$ мВ; $t31=3,1$, $p<0,01$; рис. В).

Полевые ПС состоят из NMDA и non-NMDA-рецептор-опосредованного компонентов. Для установления вероятной разницы влияния NADNA на эти компоненты мы применили специфический антагонист NMDA-рецепторов D-APV и блокатор non-NMDA-рецепторов CNQX. Добавление 50 мкмоль D-APV вызывало умеренное снижение в показателях базового синаптического ответа в обеих группах (контроль: $89,8\pm2,9\%$, $n=9$; NADNA: $86,4\pm4,3\%$, $n=10$). Остаточный компонент ПС был полностью ослаблен после добавления 10 мкмоль CNQX. Полученные результаты свидетельствуют о том, что блокада нейраминидазы одинаково влияет как на NMDA-, так и на non-NMDA-компоненты синаптических ответов.

Важно отметить, что морфологические изменения, вызванные ингибированием нейраминидазы, совпадают с увеличением возбуждающих функциональных связей сети CA3–CA1 гиппокампа. Более того, прямое взаимодействие ПСК с AMPA-рецепторами ранее было показано в экспериментах с добавлением бактериальных коломиновых кислот к внеклеточному раствору [8]. Учитывая ключевую роль AMPA-рецепторов в генерации ПС, нельзя исключать, что их потенциация связана с повышением уровня сиализации при угнетении активности нейраминидазы.

Заключение

Таким образом, полученные данные подтверждают, что дефицит нейраминидазной активности способствует потенциации синаптических ответов пирамидных нейронов гиппокампа, что, вероятно, связано с увеличением уровня сиализации и формированием новых синаптических контактов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Baycin-Hizal D., Gottschalk A., Jacobson E., Mai S., Wolozny D., Zhang H., Krag S.S., Beten-baugh M.J. Physiologic and pathophysiologic consequences of altered sialylation and glycosylation on ion channel function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;453(2):243–253. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.06.067.
2. Bonfanti L., Seki T. The PSA-NCAM-Positive "Immature" Neurons: An Old Discovery Providing New Vistas on Brain Structural Plasticity. *Cells.* 2021;10(10):2542. DOI: 10.3390/cells10102542.
3. de Geest N., Bonten E., Mann L., de Sousa-Hitzler J., Hahn C., d'Azzo A. Systemic and neurologic abnormalities distinguish the lysosomal disorders sialidosis and galactosialidosis in mice. *Hum. Mol. Genet.* 2002;11(12):1455–1464. DOI: 10.1093/hmg/11.12.1455.
4. Isaev D., Isaeva E., Shatskikh T., Zhao Q., Smits N.C., Shworak N.W., Khazipov R., Holmes G.L. Role of extracellular sialic acid in regulation of neuronal and network excitability in the rat hippocampus. *J. Neurosci.* 2007;27(43):11587–11594. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2033-07.2007.
5. Isaeva E., Lushnikova I., Savrasova A., Skibo G., Holmes G.L., Isaev D. Blockade of endogenous neuraminidase leads to an increase of neuronal excitability and activity-dependent synaptogenesis in the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 2010;32(11):1889–1896. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07468.x.
6. Saini V., Kaur T., Kalotra S., Kaur G. The neuroplasticity marker PSA-NCAM: Insights into new therapeutic avenues for promoting neuroregeneration. *Pharmacol. Res.* 2020;160:105186. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105186.
7. Usami A., Sasaki T., Satoh N., Akiba T., Yokoshima S., Fukuyama T., Yamatsugu K., Kanai M., Shibasaki M., Matsuki N., Ikegaya Y. Oseltamivir enhances hippocampal network synchronization. *J. Pharmacol. Sci.* 2008;106(4):659–662. DOI: 10.1254/jphs.sc0070467.
8. Vaithianathan T., Matthias K., Bahr B., Schachner M., Suppiramaniam V., Dityatev A., Steinhaüser C. Neural cell adhesion molecule-associated polysialic acid potentiates α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor currents. *J. of Biol. Chem.* 2004;279(46):47975–47984. DOI: 10.1074/jbc.M407138200.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Савотченко Алина Владимировна*, к.б.н.,
ФГБОУ ВО «Азовский государственный педагогический
университет им. П.Д. Осипенко»;
e-mail: asavotchenko@yandex.ru

Галенко-Ярошевский Павел Александрович,
д.м.н., чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кубанский
государственный медицинский университет»;
e-mail: golenko.yarochevsky@gmail.com

Чуян Елена Николаевна, д.б.н., проф., ФГАОУ
ВО «Крымский федеральный университет имени
В.И. Вернадского»;
e-mail: elena-chuyan@rambler.ru

Alina V. Savotchenko*, Cand. Sci. (Biol.), P.D. Osi-
penko Azov State Pedagogical University;
e-mail: asavotchenko@yandex.ru

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky, Dr. Sci. (Med.),
Corr. Member of the RAS, Kuban State Medical
University;
e-mail: golenko.yarochevsky@gmail.com

Elena N. Chuyan, Dr. Sci. (Biol.), Prof., V.I. Ver-
nadsky Crimean Federal University;
e-mail: elena-chuyan@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

Т.И. Алюшина, А.С. Венедиктов*

ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии
и экологии человека ФМБА России»

188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский м/р-н,
Кузьмоловское г.п., гл. Кузьмоловский, ул. Заводская, 6/2, корп. 93

В работе представлена разработанная методика измерения массовых концентраций желчных кислот в сыворотке крови человека. Мониторинг изменений содержания желчных кислот имеет большое значение для профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний. Селективное определение желчных кислот является особо сложной задачей, потому что они имеют структурное сходство, что затрудняет их хроматографическое разделение. Были подобраны параметры хроматографического разделения для 8 желчных кислот. Определение проводили с использованием жидкостного хроматографа Ultimate 3000 с масс-селективным детектором Q-Exactive с электрораспылительной ионизацией. Методика позволяет селективно определять 8 соединений в рамках одного анализа в линейном диапазоне концентраций 10–3000 нг/мл и в дальнейшем будет валидирована по ряду других параметров.

Ключевые слова: желчные кислоты, масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00510).

Для цитирования: Алюшина Т.И., Венедиктов А.С. Определение желчных кислот в сыворотке крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения. *Биомедицина*. 2025;21(4):82–85. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-82-85>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 11.09.2025

Опубликована 10.12.2025

SELECTIVE SEPARATION OF BILE ACIDS BY HIGH-RESOLUTION HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY

Tatyana I. Alushina, Anton S. Venediktor*

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

188663, Russian Federation, Leningrad Region, Vsevolozhsky District, Kuz'molovskoe,
Kuz'molovsky Urban Village, Zavodskaja Str., 6/2, Building 93

This article proposes a method for measuring the mass concentrations of bile acids in human blood serum. Monitoring changes in the bile acid content is of great importance for the prevention, diagnosis, and treatment of various diseases. Selective determination of bile acids is a particularly difficult task due to their structural similarities, which complicates their chromatographic separation. Chromatographic separation parameters were selected for eight bile acids. The determination was performed using an Ultimate 3000 liquid chromatograph with a Q-Exactive mass-selective detector with electrospray ionization. The developed technique allows selective determination of eight compounds in a single analysis in a linear concentration range of 10–3000 ng/mL. In future studies, the method will be validated for other parameters.

Keywords: bile acids, mass spectrometry, high-performance liquid chromatography

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

Funding: the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00510) supported the work.

For citation: Alushina T.I., Venediktov A.S. Determination of Bile Acids in Human Blood Serum by High-performance High-resolution Liquid Chromatography Mass Spectrometry. *Journal Biomed.* 2025;21(4):82–85. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-82-85>

Submitted 01.04.2025

Revised 11.09.2025

Published 10.12.2025

Введение

Желчные кислоты — это эндогенные меболиты, профиль которых зависит от целого ряда параметров, в т.ч. от возраста [1]. Мониторинг изменений содержания желчных кислот, связанных с определенными заболеваниями, имеет большое значение для их профилактики, диагностики и лечения, например холестаза [3] или диабета [2].

Селективное определение желчных кислот является особо сложной задачей, потому что желчные кислоты имеют структурное сходство, что затрудняет их хроматографическое разделение.

Цель работы — разработка высокочувствительной и селективной методики определения желчных кислот в сыворотке крови человека, основанной на применении высокоэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения.

Материалы и методы

Исследование проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) высокого разрешения. Ошибка измерения точной массы

и элементного состава иона (отличие измеренной массы от расчетной) составляла менее 5 ppm, что обеспечивало селективность определения анализов. Разделение проводили с использованием жидкостного хроматографа Ultimate 3000 с масс-селективным детектором Q-Exactive с электрорапспидительной ионизацией.

Условия ВЭЖХ-МС/МС анализа: колонка — Zorbax SB-C8 длиной 15 см с внутренним диаметром 4,6 мм, размером частиц 1,8 мкм; скорость потока элюента — 0,400 мл/мин; температура термостата колонки — 35°C.

Подвижная фаза: компонент А — 0,1% р-р муравьиной кислоты в деионизированной воде; компонент В — ацетонитрил. Режим элюирования — градиентный. Программа градиента: 0,0–0,5 мин (10% В), 0,5–8,0 мин (10–90% В), 8,0–12,0 мин (90% В), 12,1–17,0 мин (90–10% В).

Пробоподготовка плазмы крови: к 100 мкл сыворотки крови с целью де-протеинизации добавляли 300 мкл ацетонитрила. Образец тщательно встряхивали и центрифугировали в течение 10 мин при 14000 об/мин, надосадочную жидкость переносили в хроматографическую виалу

Таблица 1. Времена удерживания желчных кислот
Table 1. Retention time of bile acids

Название кислоты	Формула кислоты	Отношение массы прекурсор-иона к его заряду	Время удерживания, мин
Дезоксихолевая кислота	$C_{24}H_{40}O_4$	391,2853(-)	12,69
Хенодезоксихолевая кислота	$C_{24}H_{40}O_4$	391,2853(-)	12,42
Холевая кислота	$C_{24}H_{40}O_5$	407,2803(-)	10,02
Гликоурсодезоксихолевая кислота	$C_{26}H_{43}NO_5$	448,3068(-)	8,75
Гликопитохолевая кислота	$C_{26}H_{43}NO_4$	432,3119(-)	13,98
Таурохолевая кислота	$C_{26}H_{45}NO_7S$	514,2844(-)	7,26
Тауродезоксихолевая кислота	$C_{26}H_{45}NO_6S$	498,2895(-)	8,74
Таурохенодезоксихолевая кислота	$C_{26}H_{45}NO_6S$	498,2895(-)	8,49

и анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС высокого разрешения.

Апробацию методики проводили с использованием образцов сыворотки крови 14-ти условно здоровых добровольцев. Средний возраст добровольцев 30 ± 5 лет.

Результаты и их обсуждение

Аналитические характеристики желчных кислот представлены в табл. 1.

Для определения массовых концентраций желчных кислот в плазме крови человека были построены градуировочные графики в линейном диапазоне массовых концентраций 10–3000 нг/мл. Среднее значение с погрешностью при доверительной вероятности 95%, медиана, квартили (Q₁, Q₃),

посчитанные по выборке из проанализированных образцов, приведены в табл. 2.

Полученные массовые концентрации холевой, хенодезоксихолевой, гликоурсодезоксихолевой, гликопитохолевой, таурохолевой, таурохенодезоксихолевой кислот соответствуют приведенным в литературе референсным интервалам содержания желчных кислот в плазме крови здоровых людей молодого возраста. Несоответствие остальных кислот референсным интервалам может быть связано с небольшой выборкой испытуемых.

Заключение

На основании полученных времен удерживания и рассчитанных массовых концен-

Таблица 2. Массовые концентрации желчных кислот в образцах

Table 2. Concentrations of bile acids in the samples

Название кислоты	Среднее значение, нг/мл	Медиана, нг/мл	Q ₁ , нг/мл	Q ₃ , нг/мл
Дезоксихолевая кислота	620±192	634	430	820
Хенодезоксихолевая кислота	105±43	145	20	168
Холевая кислота	120±93	45	14	109
Гликоурсодезоксихолевая кислота	121±52	75	44	213
Гликопитохолевая кислота	62±22	53	41	89
Таурохолевая кислота	147±79	92	48	167
Тауродезоксихолевая кислота	323±208	204	79	362
Таурохенодезоксихолевая кислота	308±180	184	90	451

траций можно заключить, что подобранные хроматографические параметры обеспечивают высокую чувствительность и селективность разделения желчных кислот в диапазоне концентраций 10–3000 нг/мл.

Полученные результаты будут использоваться для дальнейшей валидации методики по ряду параметров: специфичность, предел обнаружения, предел определения, прецизионность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Gälman C., Angelin B., Rudling M. Pronounced variation in bile acid synthesis in humans is related to gender, hypertriglyceridaemia and circulating levels of fibroblast growth factor 19. *J. Intern. Med.* 2011;270(6):580–588. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02466.x.
2. Gao J., Xu B., Zhang X., Cui Y., Deng L., Shi Z., Shao Y., Ding M. Association between serum bile acid profiles and gestational diabetes mellitus: A targeted metabolomics study. *Clin. Chim. Acta.* 2016;459:63–72. DOI: 10.1016/j.cca.2016.05.026.
3. Tribe R.M., Dann A.T., Kenyon A.P., Seed P., Shennan A.H., Mallet A. Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(3):585–595. DOI: 10.1038/ajg.2009.633.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Алюшина Татьяна Игоревна, к.х.н., ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России»;

e-mail: orlovatianagpeh@mail.ru

Tatyana I. Alushina, Cand. Sci. (Chem.), Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: orlovatianagpeh@mail.ru

Венедиктов Антон Сергеевич*, ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России»;

e-mail: venediktor25@mail.ru

Anton S. Venediktor*, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: venediktor25@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



СТАБИЛЬНОСТЬ ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ В СУХИХ ПЯТНАХ КРОВИ НА СТЕКЛОВОЛОКОННЫХ НОСИТЕЛЯХ И ОЦЕНКА ОМЕГА-3 ИНДЕКСА НА ОСНОВЕ РЕГРЕССИИ

Н.Н. Ерощенко^{1,*}, Е.Ю. Данилова^{1,2}, Ж.В. Самсонова², Н.Ю. Саушкин², С.А. Лебедева¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119991, Российская Федерация, Москва, тер. Ленинские Горы, 1, стр. 3

Атеросклероз — воспалительное заболевание, сопровождающееся накоплением липопротеинов низкой плотности в сосудистой стенке и активацией иммунного ответа, ведущими к образованию атероскллеротических бляшек. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая) обладают противовоспалительным эффектом и снижают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а их уровень в виде омега-3 индекса используется как маркер эффективности терапии, в т.ч. статинами. В данном исследовании был протестирован стекловолоконный носитель для анализа жирных кислот в сухих пятнах крови (DBS). Показана высокая корреляция между уровнями жирных кислот в цельной крови и DBS ($R^2=0,98$), превышающая показатели целлюлозных носителей. При пропитке носителя 1% раствором бутилгидрокситолуола достигнута стабильность омега-3 жирных кислот на уровне 84,72% в течение трёх недель. Также выявлена линейная зависимость между содержанием омега-3 в цельной крови и эритроцитах ($R^2\approx0,86$), что позволяет использовать математические модели пересчёта между фракциями крови. Полученные данные подтверждают потенциал стекловолоконного носителя как надёжного инструмента для анализа жирных кислот в клинической практике и эпидемиологических исследованиях.

Ключевые слова: омега-3 индекс, сухие пятна крови, стекловолоконный носитель, целлюлозный носитель, регрессионный анализ, Whatman 903

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ерощенко Н.Н., Данилова Е.Ю., Самсонова Ж.В., Саушкин Н.Ю., Лебедева С.А. Стабильность омега-3 жирных кислот в сухих пятнах крови на стекловолоконных носителях и оценка омега-3 индекса на основе регрессии. *Биомедицина*. 2025;21(4):86–90. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-86-90>

Поступила 21.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

STABILITY OF OMEGA-3 FATTY ACIDS IN DRIED BLOOD SPOTS ON FIBERGLASS MEDIA AND REGRESSION-BASED ESTIMATION OF OMEGA-3 INDEX

Nikolay N. Eroshchenko¹, Elena Y. Danilova^{1,2}, Jeanne V. Samsonova²,
Nikolay Yu. Saushkin², Svetlana A. Lebedeva¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
(Sechenov University)

11999, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, Build. 2

² M.V. Lomonosov Moscow State University
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1, Build. 3

Atherosclerosis is an inflammatory disease characterized by the accumulation of low-density lipoproteins in the vascular wall and the related immune activation, leading to plaque formation and increased cardiovascular risk. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic) exhibit anti-inflammatory properties and reduce cardiovascular risk, with the omega-3 index serving as a marker for therapeutic efficacy, including statin response. In this study, a glass fiber carrier for fatty acid analysis in dried blood spots (DBS) was tested. A high correlation was observed between fatty acid levels in whole blood and DBS samples ($R^2=0.98$), outperforming the commonly used cellulose cards. A 1% butyl hydroxytoluene solution applied to the card surface provided omega-3 stability at 84.72% over three weeks of storage. A linear relationship was also found between omega-3 levels in whole blood and erythrocytes ($R^2\approx 0.86$), supporting the use of conversion models between blood fractions. These findings demonstrate the potential of fiberglass media as a reliable and practical tool for fatty acid profiling in clinical and epidemiological settings.

Keywords: omega-3 index, dried blood spots, glass fiber media, cellulose media, regression analysis, Whatman 903

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

For citation: Eroshchenko N.N., Danilova E.Y., Samsonova J.V., Saushkin N.Yu., Lebedeva S.A. Stability of Omega-3 Fatty Acids in Dried Blood Spots on Fiberglass Media and Regression-Based Estimation of Omega-3 Index. *Journal Biomed.* 2025;21(4):86–90. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-86-90>

Submitted 21.04.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание средних и крупных артерий, вызванное окислительным стрессом, накоплением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистой стенке и активацией иммунного ответа. Это приводит к образованию атеросклеротических бляшек, которые могут вызывать тромбоз и такие осложнения, как инфаркт или инсульт — ведущие причины смертности в мире [2].

Жирные кислоты (ЖК) играют ключевую роль в метаболизме и формировании ЛПНП. Особое значение имеют омега-3 полиненасыщенные ЖК — эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК), обладающие противовоспалительным и кардиопротекторным эффектами [3]. Омега-3 индекс, отражающий соотношение

ЭПК и ДГК к общему уровню ЖК, служит маркером сердечно-сосудистого риска [1].

Статины остаются основным средством лечения атеросклероза. Однако их эффективность может снижаться при дефиците омега-3 ЖК, т.к. они участвуют в модуляции воспаления, снижении окислительного стресса и регуляции липидного обмена [10]. Анализ омега-3 статуса становится полезным дополнением к контролю эффективности терапии.

Для массового скрининга применяется метод DBS (от англ. Dried Blood Spots, сухие пятна крови) — минимально инвазивный и удобный способ сбора образцов, особенно ценный для эпидемиологических исследований [4]. Однако основным ограничением остается нестабильность полиненасыщенных ЖК в образцах.

Существующие решения, например метод Liu с добавлением антиоксидантов и технология OxyStop® от компании OmegaQuant (США), ограничены по доступности и применимости. Разработка новой технологии является значительным вкладом в эту область [6].

Математические модели пересчёта уровней ЖК между фракциями крови (цельная кровь, DBS, плазма и эритроциты) позволяют повысить точность оценки и сделать анализ доступнее. Такие модели необходимы для сопоставления данных из различных фракций крови (цельная кровь, DBS, плазма) с эритроцитами, считающимися «золотым стандартом». Простые линейные модели показали высокую корреляцию уровней ЭПК и ДГК между плазмой и эритроцитами, однако они требуют локальной калибровки с учетом рациона, пола и возраста [5, 9].

Таким образом, совершенствование методов анализа ЖК в фракциях крови и DBS способствует персонализации терапии атеросклероза и оптимизации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Для решения данных задач был исследован стекловолоконный носитель Ahlstrom 8964 («Ahlstrom Oyj», Финляндия). Данный носитель успешно применяется для количественного определения прогестерона в сухом пятне коровьего молока, однако анализ сухого пятна крови для профилирования ЖК проведен на нем впервые [7].

В исследованиях последних лет использовались несколько типов носителей для анализа жирных кислот, но наибольшее количество исследований сделано на целлюлозных носителях. Whatman 903 Cards (“Whatman plc”, Великобритания) является наиболее распространенным целлюлозным носителем, поэтому он был выбран в качестве образца сравнения в данном исследовании [6].

У носителей на основе целлюлозы имеются некоторые недостатки, а именно

чувствительность к гематокриту и хроматографический эффект, влияющие на количественный анализ низкомолекулярных веществ. Носитель в виде полосок из стекловолокна имеет преимущество с точки зрения легкости аликвотирования высушенного образца, небольшого влияния гематокрита образца и равномерного распределения биожидкости/аналита по всей полосе [8].

Исследования показали высокую корреляцию между уровнем ЖК в цельной крови и DBS на стекловолоконном носителе ($R^2=0,98$), что превосходит показатели Whatmann 903 ($R^2=0,97$). Для этого была отобрана кровь у 50-ти взрослых человек, преимущественно сотрудников Клиники кардиологии УКБ № 1 Сеченовского Университета. Эритроцитарная масса готовилась из цельной крови путем центрифугирования при 5000 g в течение 15 мин при 4°C для разделения плазмы и эритроцитов. Затем эритроциты промыли три раза физ. р-ром с последующим удалением надосадочной жидкости. Цельную кровь и эритроциты хранили при 4°C, анализ на состав жирных кислот проводился в течение 24 ч после взятия крови. Цельную кровь в объеме 40 мкл наносили на исследуемые носители, высушивали не менее 2 ч и проводили анализ ЖК.

Далее была изучена стабильность ЖК, в особенности омега-3 в виде DBS в течение 3-х недель. За основу был взят ранее опубликованный метод, состоящий в нанесении на носитель 0,2% р-ра бутилгидрокситолуола (ВНТ) в качестве антиоксиданта с добавлением 0,5% динатриевой соли ЭДТА в качестве хелатирующего агента [6]. Результаты оценки стабильности в течение 3-х недель при хранении в закрытом от света месте при комнатной температуре дали падение уровня омега-3 до 57,84% (n=6, коэффициент вариации 2,80%) от первоначального уровня на носителе Ahlstrom 8964, и 65,89% (n=6, коэффициент вариации

3,84%) — на Whatman 903, что является недостаточным для соответствия критериям стабильности $\geq 80\%$. Для Whatman 903 были проведены исследования по увеличению содержания DHT до 0,5% и выше, что не дало эффекта [6]. Однако для носителя Ahlstrom 8964 были протестированы пропитки с содержанием 0,5, 0,05 и 1%. При использовании DBT 0,5 и 0,75% статистически значимого увеличения стабильности омега-3 не выявлено, но 1%-ная концентрация показала среднюю стабильность на уровне 84,72% ($n=6$, коэффициент вариации 8,27%) в течение 3-х недель хранения. Данное наблюдение открывает перспективы широкого применения изучаемого носителя для анализа ЖК.

Мы исследовали бивариационную зависимость между показателями омега-3 (ЭПК+ДГК) в цельной крови и эритроцитами. Полученные нами данные выявили линейную зависимость (уравнение линейной регрессии $y=1,09x+1,22$) и хорошую корреляцию между этими величинами ($R^2 \approx 0,86$;

$p < 0,001$). Линейные уравнения могут быть использованы для оценки индекса омега-3 во фракции эритроцитов, когда доступна только цельная кровь или DBS.

На основе данного исследования можно сделать вывод о применимости стекловолоконного носителя Ahlstrom 8964 для анализа ЖК в виде DBS. Данный носитель показал сильную корреляцию между цельной кровью и DBS ($R^2=0,98$), что является основным фактором для получения точных и воспроизводимых результатов. Данное исследование на материале Ahlstrom 8964 было проведено впервые. Также доказана возможность стабилизации омега-3 кислот в виде DBS в течение 3-х недель — 84,72% от начального уровня, что является важным условием для широкого внедрения данного метода. Также показана возможность создания математической модели пересчета содержания ЖК между DBS и эритроцитами для повышения точности исследований, в России данное исследование было проведено впервые.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Alfaddagh A., Elajami T.K., Saleh M., Mohebali D., Bistrian B.R., Welty F.K. An omega-3 fatty acid plasma index $\geq 4\%$ prevents progression of coronary artery plaque in patients with coronary artery disease on statin treatment. *Atherosclerosis*. 2019;285:153–162. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.213.
- Alfarisi H.A.H., Mohamed Z.B.H., Bin Ibrahim M. Basic pathogenic mechanisms of atherosclerosis. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2020;7:116–125. DOI: 10.1080/2314808X.2020.1769913.
- Calder P.C. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;39:18S–32S. DOI: 10.1177/0148607115595980.
- Ferreira H.B., Guerra I.M.S., Melo T., Rocha H., Moreira A.S.P., Paiva A., Domingues M.R. Dried blood spots in clinical lipidomics: optimization and recent findings. *Anal. Bioanal. Chem.* 2022;414:7085–7101. DOI: 10.1007/s00216-022-04221-1.
- Hu X.F., Sandhu S.K., Harris W.S., Chan H.M. Conversion ratios of n-3 fatty acids between plasma and erythrocytes: a systematic review and meta-regression. *British Journal of Nutrition*. 2017;117:1162–1173. DOI: 10.1017/S0007114517001052.
- Liu G., Mühlhäusler B.S., Gibson R.A. A method for long term stabilisation of long chain polyunsaturated fatty acids in dried blood spots and its clinical application. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014;91:251–260. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.09.009.
- Samsonova J.V., Osipov A.P., Kondakov S.E. Strip-dried whole milk sampling technique for progesterone detection in cows by ELISA. *Talanta*. 2017;175:143–149. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.07.032.
- Samsonova J.V., Saushkin N.Yu., Osipov A.P. Dried Blood Spots technology for veterinary applications and biological investigations: technical aspects, retrospective analysis, ongoing status and future perspectives. *Vet. Res. Commun.* 2022;46:655–698. DOI: 10.1007/s11259-022-09957-w.
- Stark K.D., Aristizabal Henao J.J., Metherel A.H., Pilote L. Translating plasma and whole blood fatty acid compositional data into the sum of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid in erythrocytes. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids*. 2016;104:1–10. DOI: 10.1016/j.plefa.2015.11.002.
- Zehr K.R., Walker M.K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018;134:131–140. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ерошенко Николай Николаевич*, ФГАОУ
ВО «Первый Московский государственный ме-
дицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: nikolay.eroshchenko@yandex.ru

Данилова Елена Юрьевна, ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный ме-
дицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет),
ФГБОУ ВО «Московский государственный уни-
верситет имени М.В. Ломоносова»;
e-mail: phenolyat@gmail.com

Самсонова Жанна Васильевна, к.х.н., ФГБОУ
ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»;
e-mail: jvs@enz.chem.msu.ru

Саушкин Николай Юрьевич, к.х.н., ФГБОУ
ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»;
e-mail: sushk_90@mail.ru

Лебедева Светлана Анатольевна, д.б.н., проф.,
ФГАОУ ВО «Первый Московский государствен-
ный медицинский университет им. И.М. Се-
ченова» Минздрава России (Сеченовский Уни-
верситет);
e-mail: Lebedeva502@yandex.ru

Nikolay N. Eroshchenko*, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University of the Ministry of
Health Care of Russia (Sechenov University);
e-mail: nikolay.eroshchenko@yandex.ru

Elena Y. Danilova, I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University of the Ministry of Health
Care of Russia (Sechenov University), M.V. Lo-
monosov Moscow State University;
e-mail: phenolyat@gmail.com

Jeanne V. Samsonova, Cand. Sci. (Chem.), M.V. Lo-
monosov Moscow State University;
e-mail: jvs@enz.chem.msu.ru

Nikolay Yu. Saushkin, Cand. Sci. (Chem.), M.V. Lo-
monosov Moscow State University;
e-mail: sushk_90@mail.ru

Svetlana A. Lebedeva, Dr. Sci. (Biol.), Prof., I.M. Se-
chenov First Moscow State Medical University
of the Ministry of Health Care of Russia (Sechenov
University);
e-mail: Lebedeva502@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-91-95>



ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ПАКЛИТАКСЕЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ У КРЫС И МЫШЕЙ

Е.А. Иванова, С.К. Мамонова*, Л.Г. Колик

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

Периферическая нейропатия относится к наиболее частым нежелательным эффектам химиотерапии, в т.ч. препаратов из группы таксанов. Паклитаксел — цитостатический противоопухолевый препарат, механизм действия которого связан со стабилизацией полимеризации микротрубочек, вызывающей остановку митоза с последующей апоптотической гибелью клеток. Необходимость разработки новых подходов к предупреждению и ослаблению лекарственно-индужированной периферической нейропатии определяет актуальность изучения особенностей ее моделирования на лабораторных животных. Цель работы — изучить современные методы моделирования паклитаксел-индуцированной нейропатии и выявить факторы, влияющие на выраженность нарушения болевой чувствительности у животных. Анализ данных экспериментальных статей баз данных PubMed и Google Scholar показал, что на сегодняшний день для моделирования паклитаксел-индуцированной нейропатии наиболее часто используют повторные внутрибрюшинные инъекции цитостатика, имитирующие химиотерапию у людей, которые вводят животным в дозах от 2 до 8 мг/кг. При оценке гендерных и возрастных различий в проявлении симптомов паклитаксел-индуцированной нейропатии выявлено, что они более характерны для мышей по сравнению с крысами и более выраженно проявляются у молодых животных. Таким образом, при моделировании паклитаксел-индуцированной нейропатии у крыс и мышей необходимо учитывать вид, линию, пол и возраст животных, дозу и схему введения цитостатика. Предотвращение дегенерации аксонов, вызванной химиотерапией, может оказаться новым перспективным направлением исследований для разработок лекарственных средств.

Ключевые слова: периферическая нейропатия, паклитаксел, паклитаксел-индуцированная нейропатия, крысы, мыши

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ГЗ № FGFG-2024-0001).

Для цитирования: Иванова Е.А., Мамонова С.К., Колик Л.Г. Подходы к моделированию паклитаксел-индуцированной периферической нейропатии у крыс и мышей. *Биомедицина*. 2025;21(4): 91–95. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-91-95>

Поступила 18.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

MODELING APPROACHES FOR PACLITAXEL-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY IN RATS AND MICE

Elena A. Ivanova, Svetlana K. Mamonova*, Larisa G. Kolik

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

Peripheral neuropathy is one of the most common adverse effects of chemotherapeutic drugs, including taxanes. Paclitaxel is a cytostatic antitumor drug whose mechanism of action is associated with the stabilization of microtubule polymerization, causing mitosis arrest followed by apoptotic cell death. The need to develop new approaches to preventing and alleviating drug-induced peripheral neuropathy makes the study of its modeling features in laboratory animal particularly relevant. This work analyzes modern approaches to the modeling of paclitaxel-induced neuropathy and identifies factors influencing the severity of pain sensitivity in animals. A review of experimental articles retrieved from the PubMed and Google Scholar databases showed that, at present, repeated intraperitoneal injections of the cytostatic at doses from 2 to 8 mg/kg, simulating chemotherapy in humans, are most often used to model paclitaxel-induced neuropathy. When assessing sex and age differences in the manifestation of symptoms of paclitaxel-induced neuropathy, they were found to be more pronounced in mice compared to rats, being more pronounced in young animals. Thus, when modeling paclitaxel-induced neuropathy in rats and mice, it is necessary to take into account the species, strain, sex and age of animals, the dose and dosing schedule of the cytostatic. Prevention of axonal degeneration caused by chemotherapy may be a new promising direction of research for drug development.

Keywords: peripheral neuropathy, paclitaxel, paclitaxel-induced neuropathy, rats, mice

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

Funding: the work was carried out with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (state assignment No. FGFG-2024-0001).

For citation: Ivanova E.A., Mamanova S.K., Kolik L.G. Modeling Approaches for Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Rats and Mice. *Journal Biomed.* 2025;21(4):91–95. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-91-95>

Submitted 18.04.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Согласно данным ВОЗ, опубликованным в 2022 г., число больных онкологическими заболеваниями составляет около 20 млн человек [15]. Прогресс в ранней диагностике и фармакотерапии способствует повышению доли выживших пациентов. Вместе с тем с ростом применения противоопухолевых препаратов увеличивается частота вызываемых ими ятрогенных эффектов. Периферическая нейропатия относится к наиболее частым нежелательным эффектам химиотерапии (ею страдают более 60% пациентов, получивших противоопухолевую терапию) и отличается высокой фармакорезистентностью [12]. Необходимость разработки новых подходов к предупреждению и ослаблению лекарственно-индуцированной периферической нейропатии определяет актуальность изучения особенностей ее моделирования на лабораторных животных.

Паклитаксел (ПАК) — первый препарат в классе таксанов, открытый более 60 лет назад. ПАК обладает цитотоксическим действием, механизм действия которого связан со стабилизацией полимеризации микротрубочек, вызывающей остановку митоза с последующей апоптотической гибелью клеток. В клинических условиях ПАК вводят внутривенно в виде инфузии, наиболее применяемыми схемами терапии являются введение инфузии ПАК один раз в неделю или один раз в три недели [8].

Цель работы — изучить современные методы моделирования ПАК-индуцированной нейропатии и выявить факторы, влияющие на выраженность нарушения болевой чувствительности у животных.

Поиск статей, в которых опубликованы результаты экспериментальных исследо-

ваний, описывающих моделирование паклитаксел-индуцированной химиотерапии у крыс и мышей и влияние на нее исследуемых средств, осуществлялся в базах данных PubMed и Google Scholar.

Химиотерапевтические препараты группы таксанов — противоопухолевые средства, характерным дозозависимым побочным эффектом которых является периферическая нейропатия. Нейропатическая боль у людей проявляется позитивными и негативными симптомами. К позитивным симптомам (патологически усиленным проявлениям болевой чувствительности) относятся: гипералгезия, аллодиния, дизестезия, парестезия, спонтанная боль. К негативным симптомам (симптомам снижения чувствительности) обычно относят неврологические сенсорные дефициты в болезненной области (гипо- и аналгезию; гипо- и анестезию), которые часто сопровождаются двигательными и когнитивными нарушениями [14].

В эксперименте ПАК-индуцированная нейропатия воспроизводит позитивные симптомы нейропатической боли, и ее моделируют на крысах и мышах [1]. В первых исследованиях ПАК-индуцированной нейропатии ПАК вводили крысам субпеприневрально, что вызывало демиелинизацию, аксональный отек и дистальную дегенерацию нерва [10]. Однако при таком подходе не воспроизводилась динамика развития ПАК-индуцированной нейропатии у человека, поэтому в дальнейшем перешли к применению внутрибрюшинных (в/б) и внутривенных инъекций ПАК. В настоящее время наиболее часто используют повторные в/б инъекции, имитирующие химиотерапевтическую терапию у пациентов [1, 5]. В зависимости от задач исследования ПАК используют в дозах от 0,1 до 60 мг/кг [1, 4, 5], причем в большинстве экспериментальных работ цитостатик вводят животным в дозе от 2 до 8 мг/кг [1].

Установлено, что на выраженность симптомов у мышей с ПАК-индуцированной нейропатией влияют линия, пол и возраст животных. Так, у мышей линии DBA/2 более выраженно повышается чувствительность к механическому раздражителю, чем у мышей C57BL/6; самцы мышей с ПАК-индуцированной нейропатией в целом более чувствительны к механической стимуляции, чем самки [13]. У молодых животных (ПНД 31) наблюдается более выраженная механическая и тепловая гипералгезия, чем у взрослых (ПНД 90–120) [11]. Исследование болевой реакции у самцов и самок крыс с ПАК-индуцированной нейропатией не выявило гендерных различий в скорости нарастания и выраженности позитивных симптомов нейропатической боли, ни в ответе на применение анальгетических препаратов *per se* [6, 10]. В целом анализ данных литературы свидетельствует о наличии более выраженных гендерных различий у мышей по сравнению с крысами и возможности использования самцов крыс для моделирования ПАК-индуцированной нейропатии для скрининговых исследований биологически активных веществ.

ПАК снижает порог чувствительности к механической стимуляции лап крыс в teste фон Фрея уже через 1 ч после однократного в/б введения крысам в дозе 1 мг/кг, и этот эффект сохраняется в течение 24 ч. ПАК при ежедневном в/б введении в дозах 0,1, 0,5 и 1 мг/кг дозозависимо уменьшает болевой порог у крыс с максимальной выраженностью эффекта на 5-й день его введения и восстановлением чувствительности животных спустя две недели после окончания его курсового применения [4]. Однако внутривенное введение ПАК в дозе 10 мг/кг один раз в неделю на протяжении четырех недель самкам крыс Wistar снижает порог чувствительности к механической стимуляции только через четыре, но не две недели после введения [9].

ПАК при в/б введении хорошо переносится крысами при его первых введениях, однако после четвертой/пятой инъекции повышается вероятность развития асцита у животных. У крыс с ПАК-индуцированной нейропатией регистрируют патологические изменения в основном в периферических нервах, но они также присутствуют в центральных и дорзальных спинальных корешках и волокнах задних столбов спинного мозга [2].

Поскольку химиотерапевтические препараты наносят необратимый вред периферическим нервам, повреждая микротрубочки, нарушая аксональный транспорт, вызывая гибель нейрональных клеток в результате их цитотоксического воздействия [7, 8], при воспроизведении ПАК-индуцированной периферической нейропатии у лабораторных животных, помимо опытов *in vivo*, целесообразно проводить количественную оценку диаметра аксонов, иммуногистохимический анализ биоптатов кожи и нервов, определение потенциала

действия и проводимости чувствительных нейронов, ультраструктурный морфометрический анализ и т.д. [3].

Выводы

Вызванная химиотерапией периферическая нейропатия, характеризующаяся повреждением периферических нервов с последующим нарушением сенсорных функций, считается одним из самых серьёзных и непредсказуемых побочных эффектов современных противоопухолевых препаратов, включая ПАК. При моделировании ПАК-индуцированной нейропатии для изучения механизма ее формирования и поиска средств фармакологической коррекции необходимо учитывать вид, линию, пол и возраст животных, дозу и схему введения цитостатика, в т.ч. кратность его инъекций. Предполагается, что предотвращение дегенерации аксонов, вызванных химиотерапией, может оказаться новым перспективным направлением исследований для разработок лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bacalhau C., Costa-Pereira J.T., Tavares I. Preclinical research in paclitaxel-induced neuropathic pain: a systematic review. *Front. Vet. Sci.* 2023;10:1264668. DOI: 10.3389/fvets.2023.1264668.
2. Cavaletti G., Tredici G., Braga M., Tazzari S. Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol. *Exp. Neurol.* 1995;133(1):64–72. DOI: 10.1006/exnr.1995.1008.
3. Chine V.B., Au N.P.B., Kumar G., Ma C.H.E. Targeting Axon Integrity to Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Mol. Neurobiol.* 2019;56(5):3244–3259. DOI: 10.1007/s12035-018-1301-8.
4. Dina O.A., Chen X., Reichling D., Levine J.D. Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience*. 2001;108(3):507–515. DOI: 10.1016/s0306-4522(01)00425-0.
5. Höke A., Ray M. Rodent models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *ILAR J.* 2014;54(3):273–281. DOI: 10.1093/ilar/ilt053.
6. Hwang B.Y., Kim E.S., Kim C.H., Kwon J.Y., Kim H.K. Gender differences in paclitaxel-induced neuropathic pain behavior and analgesic response in rats. *Korean J. Anesthesiol.* 2012;62(1):66–72. DOI: 10.4097/kjae.2012.62.1.66.
7. Jaggi A.S., Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology*. 2012;291(1–3):1–9. DOI: 10.1016/j.tox.2011.10.019.
8. Joerger M. Treatment regimens of classical and newer taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(2):221–233. DOI: 10.1007/s00280-015-2893-6.
9. Meregalli C., Monza L., Chiorazzi A., Scali C., Guarneri C., Fumagalli G., Alberti P., Pozzi E., Canta A., Ballarini E., Rodriguez-Menendez V., Oggioni N., Cavaletti G., Marmiroli P. Human Intravenous Immunoglobulin Alleviates Neuropathic Symptoms in a Rat Model of Paclitaxel-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1058. DOI: 10.3390/ijms22031058.
10. Röyttä M., Raine C.S. Taxol-induced neuropathy: chronic effects of local injection. *J. Neurocytol.* 1986;15(4):483–496. DOI: 10.1007/BF01611731.
11. Ruiz-Medina J., Baulies A., Bura S.A., Valverde O. Paclitaxel-induced neuropathic pain is age dependent and devolves on glial response. *Eur. J.*

- Pain. 2013;17(1):75–85. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00172.x.
12. Salat K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1-current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy. *Pharmacol. Rep.* 2020;72(3):486–507. DOI: 10.1007/s43440-020-00109-y.
13. Smith S.B., Crager S.E., Mogil J.S. Paclitaxel-induced neuropathic hypersensitivity in mice: responses in 10 inbred mouse strains. *Life Sci.* 2004;74(21):2593–2604. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.01.002.
14. Zilliox L.A. Neuropathic Pain. *Continuum* (Minneapolis Minn.). 2017;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):512–532. DOI: 10.1212/CON.0000000000000462.
15. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_group_populations=0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Иванова Елена Анатольевна, канд. фарм. н.,
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru

Мамонова Светлана Константиновна*,
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: mamonova_sk@academpharm.ru

Колик Лариса Геннадьевна, д.б.н., проф. РАН,
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru

Elena A. Ivanova, Cand. Sci. (Pharm.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru

Svetlana K. Mamonova*, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: mamonova_sk@academpharm.ru

Larisa G. Kolik, Dr. Sci. (Biol.), Prof. of the RAS, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-АМИЛОИДНОГО КАСКАДА КАК ОСНОВЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У СТАРЫХ МЫШЕЙ C57BL/6J

В.И. Инокентьева*, М.А. Грудень, О.А. Соловьева, Н.П. Михайлова,
А.М. Ратмиров, З.И. Сторожева

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий»

125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

В данной работе было изучено влияние хронического интраназального введения олигомеров пропрессии белка S100A9, индуцирующих воспалительно-амилоидный каскад, у 24-месячных мышей C57BL/6J на формирование и сохранность долговременной пространственной памяти, экспрессию гена *Th*, а также содержание и обмен дофамина в гиппокампе, фронтальной коре и мозжечке. Обнаружено нарушение долговременной памяти в 3-й и 4-й дни обучения и в сеансе тестирования в водном лабиринте Морриса у опытных животных по сравнению с контролем. Экспрессия *Th* статистически значимо повышалась в мозжечке, а содержание дофамина достоверно снижалось в гиппокампе. Таким образом, хроническое интраназальное введение олигомеров S100A9 старым животным способствует формированию патологических симптомов, подобных болезни Альцгеймера, и может рассматриваться в качестве разрабатываемой модели этого заболевания.

Ключевые слова: биомоделирование, олигомеры S100A9, пространственная память, ген *Th*, дофамин, болезнь Альцгеймера

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: в рамках Госзадания.

Для цитирования: Инокентьева В.И., Грудень М.А., Соловьева О.А., Михайлова Н.П., Ратмиров А.М., Сторожева З.И. Биомоделирование воспалительно-амилоидного каскада как основы развития болезни Альцгеймера у старых мышей C57BL/6J. *Биомедицина*. 2025;21(4):96–100. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-96-100>

Поступила 19.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

BIOMODELING THE INFLAMMATORY AMYLOID CASCADE AS THE BASIS OF ALZHEIMER'S DISEASE IN OLD C57BL/6J MICE

Victoria I. Inokenteva*, Marina A. Gruden, Olga A. Solovieva,
Nataliya P. Mikhailova, Alexander M. Ratmirov, Zinaida I. Storozheva

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

In this work, the effect of chronic intranasal administration of S100A9 proinflammatory protein oligomers, inducing the inflammatory-amyloid cascade, in 24-month-old C57BL/6J mice on the formation and preservation of long-term spatial memory, *Th* gene expression, as well as dopamine content and metabolism in the hippocampus, frontal cortex, and cerebellum was studied. Compared to the control, experimental

animals showed an impairment of the long-term memory on days 3 and 4 of training and testing session in a Morris water maze. *Th* expression increased significantly in the cerebellum, while dopamine levels decreased significantly in the hippocampus. Thus, chronic intranasal administration of S100A9 oligomers to old animals contributes to the formation of pathological symptoms similar to Alzheimer's disease, thus showing potential as a model of this disease.

Keywords: biomodeling, S100A9 oligomers, spatial memory, *Th* gene, dopamine, Alzheimer's disease

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

Funding: under State assignment.

For citation: Inokenteva V.I., Gruden M.A., Solovieva O.A., Mikhailova N.P., Ratmirov A.M., Storozheva Z.I. Biomodeling the Inflammatory Amyloid Cascade as the Basis of Alzheimer's Disease in Old C57BL/6J Mice. *Journal Biomed.* 2025;21(4):96–100. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-96-100>

Submitted 19.04.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, клинически проявляющееся снижением когнитивных функций [7]. Спорадическая форма БА манифестирует в старшем возрасте [4], причины ее развития изучены недостаточно, что затрудняет создание валидных трансляционных моделей. Ранее было показано, что белок S100A9, а также его амилоидные формы являются биомаркерами БА и одновременно индукторами воспаления, а также модулируют агрегацию А β 1-42 [13]. В связи с этим представляется целесообразной разработка модели БА с индукцией патологических процессов введением олигомеров S100A9 (oS100A9) старым животным. Наряду с изучением когнитивных функций в рамках такой модели целесообразно исследовать активность моноаминергических систем мозга [1, 2, 8, 9, 14], которые могут рассматриваться в качестве потенциальных мишенией терапии.

Цель работы — моделирование активации воспалительно-амилоидного каскада путем хронического интраназального введения oS100A9 с изучением когнитивных нарушений, активности дофаминергической системы и экспрессии гена тирозинги-

роксилазы (*Th*) в гиппокампе, фронтальной коре мозга и мозжечке у 24-месячных мышей линии C57BL/6J.

Материалы и методы

Работа проведена на 28 самцах мышей линии C57BL/6 (филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская обл.) 24-месячного возраста. Животных случайным образом распределяли по двум группам и в течение 14 дней вводили интраназально 8 мкл физ. р-ра (группа контроля, n=14) либо oS100A9 (экспериментальная группа, n=14), в том же объеме, в суммарной дозе 0,48 мг/кг. Препарат oS100A9 получен в системе *in vitro* и охарактеризован, как описано ранее [5]. Проведение исследований одобрено комиссиями по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Формирование долговременной пространственной памяти проводили в водном лабиринте Морриса (ВЛМ) в течение 4-х дней, на 5-й день тестировали ее сохранность [11, 12]. Через 24 ч мышей декапитировали, выделяли на холоде структуры мозга, в которых определяли содержание дофамина и его метаболитов методом ВЭЖХ [3] и экспрессию гена *Th* с помощью ПЦР

Таблица 1. Показатели формирования и сохранности пространственной памяти в водном лабиринте Морриса у мышей контрольной и экспериментальной групп

Table 1. Indicators of spatial memory formation and retention in the Morris Water Maze testing in control and experimental mice

Группа	Время достижения платформы при обучении, с				Показатели поведения при тестировании	
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	Кол-во пересечений платформы	Время в целевом квадранте
Контроль	55,9±1,9	43,0±3,7	35,6±4,1	31,5±2,3	4,95±0,40	14,24±1,83
oS100A9	57,2±1,6	49,1±3,7	46,8±3,3*	44,3±3,8*	2,90±0,82*	7,87±2,34*

Примечание: * — $p<0,05$.

Note: * — $p<0,05$.

в реальном времени, рассчитывая его относительный уровень по методу $-\Delta Ct$, используя референсный ген β -актина [6].

Полученные результаты обрабатывали в программе Statistica 8.0 (“StatSoft, Inc.”, США) с применением U-критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Результаты представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me; [Q1;Q4]) или в виде средней арифметической и стандартной ошибки ($M\pm SEM$).

Результаты и их обсуждение

Показатели формирования и сохранности пространственной памяти в ВЛМ представлены в табл. 1. В экспериментальной группе в сравнении с контролем было выявлено значимое возрастание времени достижения платформы в 3-й и 4-й дни обучения, а также снижение показателей сохранности пространственной памяти при тестировании.

В экспериментальной группе обнаружено повышение экспрессии гена *Th* (табл. 2), что в целом согласуется с результатами других исследований. Известно, что относительная экспрессия мРНК *Th* повышается у больных с БА в каудальной зоне голубого пятна [10], а также компенсаторно увеличивается у нейронов, сохранившихся в условиях дегенерации черной субстанции [11].

Содержание дофамина после введения oS100a9 снижалось в гиппокампе, что соответствует данным о дегенерации дофаминергической системы при БА [2, 14]. В содержании метаболитов дофамина статистически значимых изменений выявлено не было.

Заключение

Результаты проведенных исследований указывают на перспективность применения oS100A9 для моделирования патогенетических и компенсаторных процессов при развитии БА.

Таблица 2. Показатели экспрессии гена *Th* и содержания дофамина и его метаболитов во фронтальной коре, гиппокампе и мозжечке 24-месячных мышей

Table 2. Indicators of *Th* gene expression and dopamine activity in the frontal cortex, hippocampus, and cerebellum of 24-month-old mice

Структуры мозга / Группы животных	Фронтальная кора		Гиппокамп		Мозжечок	
	Контроль	oS100A9	Контроль	oS100A9	Контроль	oS100A9
Ген <i>Th</i> (отн. ед.)	1,1 (0,5;1,3)	9,0 (1,5;11,6)	0,06 (0,05;0,08)	0,38 (0,06;1,28)	0,09 (0,08;0,10)	1,38** (1,29;3,53)
Дофамин (пмоль/г ткани)	700 (313;732)	633 (611;665)	136 (131;170)	93** (79; 94)	115 (96;126)	70 (65;85)

Примечание: ** — $p<0,01$.

Note: ** — $p<0,01$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Coleman P.D., Delvaux E., Kordower J.H., Boehringer A., Huseby C.J. Massive changes in gene expression and their cause(s) can be a unifying principle in the pathobiology of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2025;21(2):e14555. DOI: 10.1002/alz.14555.
- Dahl M.J., Kulesza A., Werkle-Bergner M., Mather M. Declining locus coeruleus-dopaminergic and noradrenergic modulation of long-term memory in aging and Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023;153:105358. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105358.
- Davydova T.V., Gruden M.A., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Vetrile L.A., Zakharova I.A., Sewell R.D.E. Delayed Behavioral and Neurochemical Effects of Anti-Glutamate Antibodies in Aging C57BL/6 Mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(1):19–22. DOI: 10.1007/s10517-021-05163-x.
- Dorszewska J., Prendecki M., Oczkowska A., Dezor M., Kozubski W. Molecular Basis of Familial and Sporadic Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2016;13(9):952–963. DOI: 10.2174/156720501366160314150501.
- Iashchishyn I.A., Gruden M.A., Moskalenko R.A., Davydova T.V., Wang C., Sewell R.D.E., Morozova-Roche L.A. Intranasally Administered S100A9 Amyloids Induced Cellular Stress, Amyloid Seeding, and Behavioral Impairment in Aged Mice. *ACS Chem. Neurosci.* 2018;9(6):1338–1348. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00512.
- 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.
- Liu E., Zhang Y., Wang J.Z. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Transl. Neurodegener.* 2024;13(1):45. DOI: 10.1186/s40035-024-00432-x.
- Puzzo D., Gulisano W., Palmeri A., Arancio O. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2015;10(7):703–711. DOI: 10.1517/17460441.2015.1041913.
- Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Bulygina V.V., Dygalo N.N. Tyrosine hydroxylase of the brain and its regulation by glucocorticoids. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2016;20(2):212–219. DOI: 10.18699/VJ16.156.
- Szot P., Leverenz J.B., Peskind E.R., Kiyasu E., Rohde K., Miller M.A., Raskind M.A. Tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA expression in the locus coeruleus in Alzheimer's disease. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000;84(1–2):135–140. DOI: 10.1016/s0169-328x(00)00168-6.
- Szot P., White S.S., Greenup J.L., Leverenz J.B., Peskind E.R., Raskind M.A. Compensatory changes in the noradrenergic nervous system in the locus coeruleus and hippocampus of postmortem subjects with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J. Neurosci.* 2006;26(2):467–478. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4265-05.2006.
- Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat. Protoc.* 2006;1(2):848–858. DOI: 10.1038/nprot.2006.116.
- Wang C., Klechikov A.G., Gharibyan A.L., Wärmländer S.K., Jarvet J., Zhao L., Jia X., Narayana V.K., Shankar S.K., Olofsson A., Brännström T., Mu Y., Gräslund A., Morozova-Roche L.A. The role of pro-inflammatory S100A9 in Alzheimer's disease amyloid-neuroinflammatory cascade. *Acta Neuropathol.* 2014;127(4):507–522. DOI: 10.1007/s00401-013-1208-4.
- Watamura N., Kakiya N., Fujioka R., Kamano N., Takahashi M., Nilsson P., Saito T., Iwata N., Fujisawa S., Saido T.C. The dopaminergic system promotes neprilysin-mediated degradation of amyloid-β in the brain. *Sci. Signal.* 2024;17(848):eadk1822. DOI: 10.1126/scisignal.adk1822.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Инокентьева Виктория Игоревна*, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: inokenteva_vi@academpharm.ru

Грудень Марина Алексеевна, к.х.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: gruden_ma@academpharm.ru

Victoria I. Inokenteva*, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: inokenteva_vi@academpharm.ru

Marina A. Gruden, Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: gruden_ma@academpharm.ru

Соловьева Ольга Александровна, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: solovieva_oa@academpharm.ru

Михайлова Наталья Павловна, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: mikhajlova_np@academpharm.ru

Ратмиров Александр Максимович, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: ratmirov_am@academpharm.ru

Сторожева Зинаида Ивановна, д.б.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: storozheva_zi@academpharm.ru

Olga A. Solovieva, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: solovieva_oa@academpharm.ru

Nataliya P. Mikhailova, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: mikhajlova_np@academpharm.ru

Alexander M. Ratmirov, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: ratmirov_am@academpharm.ru

Zinaida I. Storozheva, Dr. Sci. (Biol.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: storozheva_zi@academpharm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-101-104>



ОПЫТ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПУЧКЕ ИОНОВ УГЛЕРОДА УСКОРИТЕЛЬНОГО КОМПЛЕКСА У-70

Т.А. Белякова^{1,2,*}, О.М. Розанова¹, Е.Н. Смирнова¹, Н.С. Стрельникова³

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

² ФГБУ «Институт физики высоких энергий имени А.А. Логунова»
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
142281, Российская Федерация, Московская обл., Протвино, пл. Науки, 1

³ Филиал «Физико-технический центр» ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева» РАН
142281, Российская Федерация, Московская обл., Протвино, ул. Мира, 1Н

Проведены радиобиологические исследования на терапевтическом пучке ионов углерода ускорительного комплекса У-70 при тотальном облучении мышей с помощью микроядерного теста и 30-суточной выживаемости. Определены значения относительной биологической эффективности в зависимости от дозы, линейной передачи энергии ионов углерода и метода регистрации повреждений.

Ключевые слова: ионы углерода, рентгеновское излучение, относительная биологическая эффективность, линейная передача энергии, мыши, микроядра, 30-суточная выживаемость

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ИТЭБ РАН № 075-00223-25-00.

Для цитирования: Белякова Т.А., Розанова О.М., Смирнова Е.Н., Стрельникова Н.С. Опыт радиобиологических исследований на терапевтическом пучке ионов углерода ускорительного комплекса У-70. *Биомедицина*. 2025;21(4):101–104. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-101-104>

Поступила 04.04.2025

Принята после доработки 11.09.2025

Опубликована 10.12.2025

EXPERIENCE OF CARBON ION RADIOTHERAPY USING A U-70 ACCELERATOR COMPLEX

Tatiana A. Belyakova^{1,2,*}, Olga M. Rozanova¹, Elena N. Smirnova¹,
Natalia S. Strelnikova³

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

² Institute for High Energy Physics named after A.A. Logunov
of the National Research Centre “Kurchatov Institute”
142281, Russian Federation, Moscow Region, Protvino, Science Sq., 1

³ Branch “Physical Technical Center”, P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences
142281, Russian Federation, Moscow Region, Protvino, Mira Str., 1Н

Radiobiological effects of the therapeutic beam of carbon ions were studied using a U-70 acceleration complex in mice subjected to total irradiation. Following 30-day survival, a micronucleus test was conducted. The values of relative biological effectiveness (RBE) were determined depending on the dose, linear energy transfer (LET) of carbon ions, and the method of damage registration.

Keywords: carbon ion, X-rays, relative biological effectiveness, linear energy transfer, mice, micronuclei, 30-day survival rate

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

Funding: the work was carried out within fundamental scientific research on the topic of State assignment No. 075-00223-25-00.

For citation: Belyakova T.A., Rozanova O.M., Smirnova E.N., Strelnikova N.S. Experience of Carbon Ion Radiotherapy Using a U-70 Accelerator Complex. *Journal Biomed.* 2025;21(4):101–104. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-101-104>

Submitted 04.04.2025

Revised 11.09.2025

Published 10.12.2025

Введение

Применение ускоренных ионов углерода (^{12}C) представляет собой перспективный метод лечения опухолей, резистентных к лучевой терапии (ЛТ) фотонами или расположенных вблизи критических органов [8, 3]. Ионы ^{12}C характеризуются высокой плотностью ионизации, увеличивающейся вдоль трека частицы, благодаря чему повышается относительная биологическая эффективность (ОБЭ), снижается зависимость от фракционирования, стадий клеточного цикла и содержания кислорода. ОБЭ ионов ^{12}C на клеточных культурах хорошо изучена, но имеет большой разброс значений для культур опухолевых клеток, что затрудняет планирование дозы для ионной терапии опухолей разной этиологии и локализации. Результаты исследований, полученные в условиях *in vitro*, часто трудно использовать для оценки действия ионов ^{12}C *in vivo* для прогнозирования поздних осложнений и определения доз толерантности нормальных тканей при ЛТ [7]. Успешное применение ионов ^{12}C для радиотерапии опухолей, а также планирование длительных космических полётов обуславливают необходимость комплексного подхода к оценке биологических последствий на животных при действии *in vivo* низких, средних и высоких доз ионов ^{12}C с использованием методов, которые подтвердили свою релевантность при тестировании действия других генотоксических агентов.

Цель работы — исследование биологического действия ионов ^{12}C при тотальном об-

лучении мышей в зависимости от дозы и величины линейной передачи энергии (ЛПЭ) с помощью микроядерного теста и 30-суточной выживаемости.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на 2-месячных самцах аутбредных нелинейных мышей колонии SHK массой 31–35 г, которых разводили и содержали в условиях вивария ИТЭБ РАН (Пущино, Россия) [5]. Протокол эксперимента был одобрен Комиссией ИТЭБ РАН по биологической безопасности и биоэтике. Эксперименты были проведены на 330 мышах.

Тотальное облучение мышей пучком ионов ^{12}C с энергией 450 МэВ/нуклон осуществлялось на установке «Радиобиологический стенд на углеродном пучке У-70» НИЦ «Курчатовский институт» — ИФВЭ (Протвино) в диапазоне доз 0,1–1,5 Гр и в дозе 6,5 Гр в трех областях кривой Брэгга, характеризующей распределение частиц в зависимости от ЛПЭ: до пика (ЛПЭ \sim 15 кэВ/мкм), в пике Брэгга (ЛПЭ \sim 100 кэВ/мкм) и после пика (ЛПЭ \sim 5 кэВ/мкм). Параллельно мышей облучали такими же дозами рентгеновского излучения (РИ) на установке РУТ (ЛПЭ = 2 кэВ/мкм) в ЦКП «Источники излучения» (ИБК, Пущино). Для оценки генотоксического эффекта низких и средних доз ионов ^{12}C анализировали количество микроядер (МЯ) в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга мышей с помощью микроядерного теста. Для определения системного влияния на организм применяли критерий 30-суточной выживаемости.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При действии ионов ^{12}C в низких и средних дозах на уровень цитогенетических повреждений было обнаружено, что количество ПХЭ с МЯ после облучения в пике Брэгга в дозе 0,25 Гр резко увеличивается по сравнению с 0,1 Гр, также в диапазоне 0,5–0,8 Гр не наблюдали роста повреждений в зависимости от дозы. При облучении до пика Брэгга выход ПХЭ с МЯ не изменялся в области доз 0,5–1,0 Гр, а при облучении после пика значимых различий не было в области доз 0,1–0,3 Гр. Возможно, полученные закономерности связаны с гиперчувствительностью и индуцированной радиорезистентностью в области малых доз. Наличие аналогичных немишенных эффектов было также показано при действии ионов ^{12}C с ЛПЭ = 27 кэВ/мкм в дозах <1 Гр на клетки СНО-K1 по уровню хромосомных aberrаций [1] и при изучении выживаемости клеток V79, облученных ионами ^{12}C с энергией 100 МэВ [2]. Выход ПХЭ с МЯ после облучения ионами ^{12}C в пике Брэгга статистически значимо отличался от выхода ПХЭ при РИ только в диапазоне доз 0,25–1,5 Гр. Статистически значимые отличия выхода ПХЭ с МЯ при облучении ионами ^{12}C до пика Брэгга относительно РИ наблюдались при дозе 0,5 Гр, а при облучении после пика Брэгга — в дозах 0,2 и 0,5 Гр. Величина ОБЭ, рассчитанная по значениям цитогенетических нарушений при равноэффективных дозах ионов ^{12}C и РИ, для пика Брэгга была максимальной 1,7 при дозе 0,2 Гр, а минимальной — 1,1 в дозе 1 Гр. Значения ОБЭ при облучении мышей до и после пика Брэгга незначительно изменились в диапазоне малых и средних доз и в среднем составляли 0,9 и 0,8 соответственно.

При исследовании влияния ионов ^{12}C по критерию выживаемости при облучении мышей в дозе 6,5 Гр было обнаружено, что основная

гибель мышей, облученных в пике Брэгга, наблюдалась с 3 по 9 сут после облучения, в отличие от РИ, где животные начинали гибнуть с 10 сут. Несмотря на разное течение острой лучевой болезни, на 30 сут количество выживших мышей после обоих видов излучений не отличалось. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) погибших мышей после облучения ионами ^{12}C составила $7,6 \pm 2,0$ сут, а после РИ — $15,7 \pm 5,0$ сут. При облучении до пика Брэгга, где радиационные поражения обусловлены ионами ^{12}C с низкой ЛПЭ (~15 кэВ/мкм) и вторичными частицами, гибель животных в течение 30 сут была меньше, чем при действии РИ. СПЖ в этой группе равнялась 18 ± 5 сут и не отличалась от таковой у мышей, облученных РИ. При облучении мышей в области за пиком Брэгга, где спектр излучения представлен лишь вторичными частицами, наблюдалось отсутствие гибели животных, что свидетельствует о преобладании в спектре частиц с низкой ЛПЭ. На основе кривых выживаемости были вычислены значения ОБЭ, которые для ионов ^{12}C в пике Брэгга составили 1,6, а до пика — 0,8, что согласуется с данными других работ [4, 6].

Заключение

Таким образом, в результате исследования определены значения ОБЭ ионов ^{12}C при облучении мышей в зависимости от дозы и ЛПЭ с помощью микроядерного теста и 30-суточной выживаемости. При ЛПЭ частиц 100 кэВ/мкм величины ОБЭ, определенные с помощью обоих тестов, были в диапазоне от 1,1 до 1,7 и зависели от дозы облучения. ОБЭ ионов ^{12}C с ЛПЭ 15 кэВ/мкм, рассчитанная по двум тестам, была меньше 1. Значение ОБЭ ионов ^{12}C с ЛПЭ ~5 кэВ/мкм по МЯ-тесту равнялось 0,8, хотя в этой области почти отсутствуют ядра углерода и преобладают вторичные протоны, нейтроны и α -частицы. Показано, что, несмотря на различия в три раза ЛПЭ ионов ^{12}C до и после пика Брэгга, значения ОБЭ оказались близкими, т.е. в этом случае эффекты обусловлены не только ЛПЭ, но и спектром и энергией вторичных частиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Корякина Е.В. и др. Эффекты гиперчувствительности и индуцированной радиорезистентности в клетках CHO-K1 после воздействия гамма-излучения и ускоренных ионов углерода. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2021;30(4):156–167. [Koryakina E.V., et al. Effekty giperchuvstvitel'nosti i inducirovannoj radiorezistentnosti v kletkah CHO-K1 posle vozdejstviya gamma-izlucheniya i uskorennyh ionov ugleroda [Effects of hypersensitivity and induced radioresistance in CHO-K1 cells after exposure to gamma radiation and accelerated carbon ions]. *Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry)*. 2021;30(4):156–167. (In Russian)].
2. BørnSEN G., Weber K.J., Scholz M. Low dose hypersensitivity and induced resistance of V79 cells after charged particle irradiation using 100 MeV/u carbon ions. *Radiat Prot Dosimetry*. 2002;99(1–4):255–256. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a006777.
3. Malouff T.D., Mahajan A., Krishnan S., Beltran C., Seneviratne D.S., Trifiletti D.M. Carbon Ion Therapy: A Modern Review of an Emerging Technology. *Front Oncol*. 2020;10:82. DOI: 10.3389/fonc.2020.00082.
4. Saager M., Glowa C., Peschke P., et al. Carbon ion irradiation of the rat spinal cord: dependence of the relative biological effectiveness on linear energy transfer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;90(1):63–70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.008.
5. Smith J., van den Broek F., Martorell J., et al. Principles and practice in ethical review of animal experiments across Europe: summary of the report of the FELASA working group on ethical evaluation of animal experiments. *Laboratory Animals*. 2007;41(2):143–160.
6. Suman S., Datta K., Trani D., Laiakis E.C., Strawn S.J., Fornace A.J. Jr. Relative biological effectiveness of ^{12}C and ^{28}Si radiation in C57BL/6J mice. *Radiat Environ Biophys*. 2012;51(3):303–309. DOI: 10.1007/s00411-012-0418-9.
7. Tinganelli W., Durante M. Carbon Ion Radiobiology. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):3022. DOI: 10.3390/cancers12103022.
8. Yamada S., Takiyama H., Isozaki Y., et al. Carbon-ion Radiotherapy for Colorectal Cancer. *J. Anus Rectum Colon*. 2021;5(2):113–120. DOI: 10.23922/jarc.2020-082.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Белякова Татьяна Анатольевна*, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» Российской академии наук, ФГБУ «Институт физики высоких энергий имени А.А. Логунова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»;
e-mail: belyakovatanya@mail.ru

Розанова Ольга Митрофановна, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН;
e-mail: rozanova.iteb@gmail.com

Смирнова Елена Николаевна, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН;
e-mail: smirnova.elena04@gmail.com

Стрельникова Наталия Сергеевна, Филиал «Физико-технический центр» ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева» РАН;
e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru

Tatiana A. Belyakova*, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Institute for High Energy Physics named after A.A. Logunov of the National Research Centre “Kurchatov Institute”;
e-mail: belyakovatanya@mail.ru

Olga M. Rozanova, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: rozanova.iteb@gmail.com

Elena N. Smirnova, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: smirnova.elena04@gmail.com

Natalia S. Strelnikova, Branch “Physical Technical Center”, P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: strelnikova.ns@lebedev.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-105-109>



ИЗМЕНЕНИЕ ГЕНТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭТОПОЗИДА ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ С ЭКСТРАКТАМИ ТРУТОВЫХ ГРИБОВ

А-В.В. Василевская¹, О.Н. Антосюк^{1,*}, В.В. Костенко², А.А. Ермошин¹

¹ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
620002, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Мира, 19

² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
420008, Российская Федерация, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18

Для анализа повреждения генетического материала применяется метод ДНК-комет, используемый для оценки разрушения ДНК в отдельных клетках. Данный метод позволяет обнаружить повреждения ДНК, вызванные различными факторами, такими как канцерогены, радиация и окислительный стресс. Целью данного исследования была оценка протекторных свойств трутовых грибов при их совместном применении с противоопухолевым препаратом этопозидом. Исследование проводили на модельном объекте *D. melanogaster*. Личинок лабораторной линии Canton-S культивировали на субстратах с внесением экстрактов трутовых грибов (*F. pinicola*, *F. fomentarius* и *G. applanatum*) с концентрацией в среде 0,5% отдельно или совместно с этопозидом (0,04%). В ходе работы определили, что экстракты *F. pinicola* и *F. fomentarius* не проявляют протекторных свойств (усиливают действие цитотоксика). Экстракт *G. applanatum* проявляет протекторные свойства в отношении повреждения ДНК. Полученные данные открывают перспективы для разработки новых подходов к снижению побочных эффектов химиотерапии и повышению её эффективности.

Ключевые слова: дрозофилы, этопозид, трутовые грибы, экстракт, генотоксичность
Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Василевская А-В.В., Антосюк О.Н., Костенко В.В., Ермошин А.А. Изменение генотоксических свойств этопозида при совместном применении с экстрактами трутовых грибов. *Биомедицина*. 2025;21(4):105–109. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-105-109>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 03.09.2025

Опубликована 10.12.2025

CHANGES IN THE GENOTOXIC PROPERTIES OF ETOPOSIDE WHEN COMBINED WITH POLIPORE FUNGUS EXTRACTS

Angelika-Vladilena V. Vasilevskaya¹, Olga N. Antosyuk^{1,*}, Victoria V. Kostenko²,
Alexandr A. Ermoshin¹

¹ Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin
620002, Russian Federation Yekaterinburg, Mira Str., 19

² Kazan (Volga Region) Federal University
420008, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, Kremlevskaya Str., 18

The comet assay method is used to assess DNA damage at the level of individual cells under the action of various factors, such as carcinogens, radiation and oxidative stress. In this study, we set out to evaluate the protective prop-

erties of polypore fungus extracts when combined with etoposide, an antitumor drug. The study was conducted using *D. melanogaster* as a model object. Larvae of the Canton-S laboratory strain were cultured on substrates with polypore fungus extracts (*F. pinicola*, *F. fomentarius*, and *G. applanatum*), both separately (a medium concentration of 0.5%) and in combination with etoposide (0.04%). The extracts of *F. pinicola* and *F. fomentarius* did not exhibit protective properties by enhancing the effect of the drug. Conversely, *G. applanatum* extract exhibited protective properties against DNA damage. The data obtained are promising for the development of new approaches to reducing the side effects of chemotherapy and increasing its effectiveness.

Keywords: drosophila, etoposide, polypore fungus, extract, genotoxicity

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

For citation: Vasilevskaya A.V.V., Antosyuk O.N., Kostenko V.V., Ermoshin A.A. Changes in the Genotoxic Properties of Etoposide when Combined with Polypore Fungus Extracts. *Journal Biomed.* 2025;21(4): 105–109. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-105-109>

Submitted 01.04.2025

Revised 03.09.2025

Published 10.12.2025

Введение

Нестабильность генома может быть обусловлена действием различных химических веществ, излучением, в т.ч. многие противоопухолевые препараты приводят к избыточному повреждению генетического материала. Несмотря на то что основным действием цитотоксических лекарственных препаратов является клеточная гибель, в большинстве случаев они приводят к повреждению хромосом и фрагментации ДНК [8]. Показано, что ингибитор топоизомеразы II — этопозид при концентрации 10–100 мг/кг способствует повышению уровня повреждения ДНК в костном мозге у мышей и демонстрирует цитотоксичность, при снижении дозы до 0,1–1 мг/кг цитотоксические проявления не наблюдали, тогда как генотоксические оставались [7]. Наличие высокого генотоксического потенциала этопозида и применение его в терапевтических целях приводит к активному поиску протекторов. Природное сырье может обладать антигенетоксическим потенциалом. Например, полифенол из плодов манго — мангиферин — тестировали в качестве протектора для мезенхимальных стволовых клеток от избыточного повреждения ДНК, вызванного этопозидом [4].

Трутовые грибы являются перспективным природным сырьем с антимутагенным и антигенетоксическим потенциалом [1]. При оценке биомедицинских свойств для *Fomes fomentarius* выявлено цитотоксическое действие в отношении культуры раковых клеток MDA-MB-231 [2]. В teste Эймса определены антимутагенные свойства также для *F. fomentarius* [6]. Но данное сырье в зависимости от концентрации может приводить и к негативным нейротоксическим проявлениям: как показано на культуре клеток SH-SY5Y, использование концентрации меланинов экстракта выше 40 мкг/мл приводит к выраженной нейротоксической реакции [5]. Еще два представителя трутовых грибов — *Fomitopsis pinicola* и *Ganoderma applanatum* — проявляют цитопротекторные свойства благодаря β-галактозидазе [3]. Для *F. pinicola* в экспериментах *in vitro* обнаруживается цитотоксическое действие уже при концентрации 40 мкг/мл [9].

Цель работы — оценить изменение генетоксических свойств этопозида при совместном применении с трутовыми грибами: *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma applanatum* и *Fomes fomentarius* на примере модель-

ного генетического объекта *Drosophila melanogaster*.

Материалы и методы

Сбор, сушку и приготовление экстракта из плодовых тел трех видов трутовых грибов производили согласно указанной методике [1]. Экстракты вносили в питательную среду для культивирования дрозофил 0,5% концентрации. Противоопухолевый препарат этопозид (Этопозид-ЛЕНС, «Верофарм») вносили в концентрации 0,04% для усиления генотоксических проявлений.

Личинок содержали на питательной среде с внесением дистиллированной воды, этопозида 0,04%, экстракта *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma applanatum* или *Fomes fomentarius* (0,5%). Они были распределены

ны в три экспериментальные группы, культивируемые при совместном добавлении цитотоксика и экстракта каждого из трутовых грибов.

Метод ДНК-комет включал в себя гомогенизацию биоматериала, этап лизиса, электрофореза, окрашивания бромистым этидием и микроскопирование. Согласно полученным фотографиям производили ранжирование типов повреждения ДНК в различных экспериментальных группах и вычисляли Индекс ДНК-комет (ИДК) (рис. 1).

Результаты и их обсуждение

Все три вида трутовых грибов характеризуются отсутствием генотоксических проявлений. Тогда как, согласно полученным данным, при совместном использовании



Рис. 1. Типы повреждений ДНК (ранги от 0 до 4).
Fig. 1. Types of DNA damage (ranks from 0 to 4).

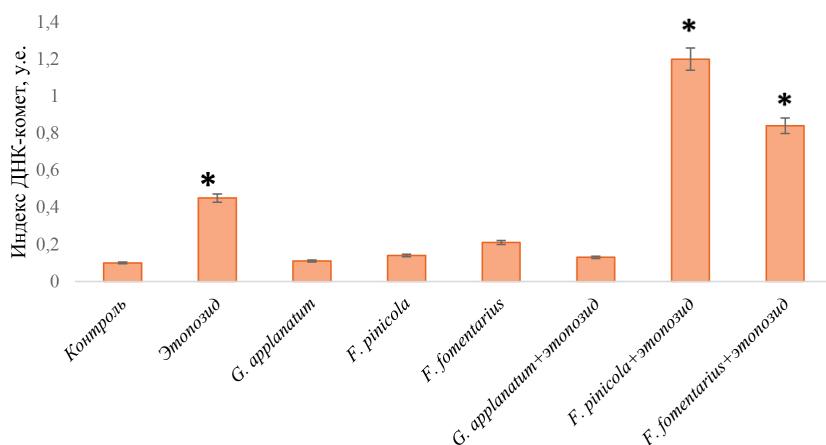


Рис. 2. Индекс ДНК-комет в различных экспериментальных группах *D. melanogaster* (*—отличия от контрольной выборки при $p \leq 0,05$).

Fig. 2. DNA comet indices in different experimental groups of *D. melanogaster* (*—differences from the control at $p \leq 0,05$).

с противоопухолевым препаратом выявили разнородное действие тестируемых экстрактов трутовых грибов относительно генотоксического проявления этопозида (рис. 2).

Наибольший генотоксический синергизм демонстрирует *F. pinicola*, увеличивая показатель ИДК в 12 раз относительно контрольной выборки. Подобный аддитивный эффект усиления генетической активности этопозида наблюдали и при совместном внесении *F. fomentarius* и этопозида. Тогда как *G. applanatum* снижает генотоксические проявления данного цитотоксика до контрольных значений ИДК.

Заключение

Биомедицинские возможности экстрактов трутовых грибов очень обширны

в области комбинированной терапии онкологических заболеваний. В ходе исследования определили, что экстракты *F. pinicola* и *F. fomentarius* не проявляют протекторных свойств, а усиливают генотоксическое действие цитотоксика в отношении уровня повреждения ДНК. В связи с чем рекомендации к их совместному применению должны содержать оптимальные дозы компонентов для безопасного и эффективного применения в клинической практике.

Экстракт *G. applanatum* проявляет протекторные свойства, уменьшая количество повреждений ДНК, вызванных этопозидом, что открывает возможность совершенствования химиотерапии, а также снижает риск вторичного опосредованного лекарствами опухолеобразования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Antosyuk O., Kostenko V., Ermoshin A., Kiseleva I. Extracts from Four Species of Xylotrophic Basidiomycetes Growing in the Middle Urals (Russia) Revealed Cytotoxic Effects on Model Object *Drosophila melanogaster*. *Int. J. of Medicinal Mushrooms*. 2024;26(12):49–61. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2024055598.
2. Lee S., Lee M., Lee K.-R., Lee E., Lee H.-J. Fomes fomentarius ethanol extract exerts inhibition of cell growth and motility induction of apoptosis via targeting AKT breast cancer MDA-MB-231 cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(5):1147. DOI: 10.3390/ijms20051147.
3. Li X.-Y., Li Sh.-Y., Yin F., Chen H.-M., Yang D.-F., Liu X.-Q., Lv X.-M., Mans D., Zhang X.-D., Liang Z.-S. Antioxidative and Cytoprotective Effects of Ganoderma applanatum and Fomitopsis pinicola in PC12 Adrenal Phaeochromocytoma. *Cells*. 2022;24(10):15–29. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2022045050.
4. Lim G.M., Cho G.-W. Mangiferin protects mesenchymal stem cells against DNA damage and cellular aging via SIRT1 activation. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2025;224:112038. DOI: 10.1016/j.mad.2025.112038.
5. Nguyen H.A.Th., Ho T.Ph., Mangelings D., Eeckhaut A.V., Heyden Y.V., Tran H.T.M. Antioxidant, neuroprotective, and neuroblastoma cells (SH-SY5Y) differentiation effects of melanins and arginine-modified melanins from *Daedaleopsis tricolor* and *Fomes fomentarius*. *BMC Biotechnology*. 2024;24:89.
6. Park C-G., Lim Y-B. Evaluation of antimutagenic and antioxidant properties in *Fomes fomentarius* L.: potential development as functional food. *Appl. Sci.* 2024;14(9):3927. DOI: 10.3390/app14093927.
7. Turner S.D., Wijnhoven S.W., Tinwell H., Lashford L.S., Rafferty J.A., Ashby J., Vrielink H., Fairbairn L.J. Assays to predict the genotoxicity of the chromosomal mutagen etoposide — focusing on the best assay. *Mutation research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2001;493(1–2):139–147. DOI: 10.1016/s1383-5718(01)00170-x.
8. Vock E.H., Lutz W.K., Hormes P., Hoffman H.D., Vamvakas S. Discrimination between genotoxicity and cytotoxicity in the induction of DNA double-strand breaks in cells treated with etoposide, melphalan, cisplatin, potassium cyanide, Triton X-100, and γ -irradiation. *Mutation research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 1998;413(1):83–94. DOI: 10.1016/S1383-5718(98)00019-9.
9. Zhang Z., Wu Ch., Wang M., Chen J., Lv G. Chemical fingerprinting and the biological properties of extracts from *Fomitopsis pinicola*. *Arabian Journal of Chemistry*. 2023;16(5):104669. DOI: 10.1016/j.arabjc.2023.104669.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Василевская Анжелика-Владилена Вадимовна, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»;
e-mail: Anejelika.v@gmail.com

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

Костенко Виктория Викторовна, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;
e-mail: vkostenko1@gmail.com

Ермошин Александр Анатольевич, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»;
e-mail: alexander.ermoshin@urfu.ru

Angelika-Vladilena V. Vasilevskaya, Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin;
e-mail: Anejelika.v@gmail.com

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

Viktoria V. Kostenko, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Kazan (Volga Region) Federal University;
e-mail: vkostenko1@gmail.com

Alexandr A. Ermoshin, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin;
e-mail: alexander.ermoshin@urfu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА *SALVIA*

А.К. Вербицкая¹, О.Н. Антосюк^{2,*}, Е.А. Шарова¹

¹ ФГБУН «Ботанический сад Уральского отделения РАН»,
620144, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. 8 Марта, 202A

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

Для анализа повреждения генетического материала применяется метод ДНК-комет, используемый для оценки разрушения ДНК в отдельных клетках. Данный метод позволяет обнаружить повреждения ДНК, вызванные различными факторами, такими как канцерогены, радиация и окислительный стресс. В данном исследовании провели оценку генетической активности этианольных экстрактов четырех представителей рода *Salvia*. Исследование проводили на модельном объекте *D. melanogaster*. Личинок лабораторной линии Canton-S культивировали на субстратах с внесением экстрактов шалфея (*S. stepposa* Des-Shost., *S. verticillata* L., *S. tesquicola* Klokov and Pobed., *S. glutinosa* L.) с концентрацией в среде 0,1 и 1%. В ходе работы определили, что все исследуемые виды шалфея не характеризуются генотоксичностью в концентрации 0,1%. А *S. glutinosa* в данной концентрации демонстрирует антигенетотоксические свойства, снижая уровень фрагментации ДНК относительно контрольной группы. При увеличении концентрации экстракта в питательном субстрате до 1% проявляются генотоксические свойства двух представителей рода *Salvia*, а именно *S. stepposa* и *S. verticillata*. Таким образом, установленные концентрации растительных экстрактов видов рода *Salvia* являются перспективными для дальнейшего изучения с целью выявления эффективных биологических свойств.

Ключевые слова: *Drosophila melanogaster*, экстракт, шалфей, ДНК

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Вербицкая А.К., Антосюк О.Н., Шарова Е.А. Генетическая активность экстрактов представителей рода *Salvia*. Биомедицина. 2025;21(4):110–113. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-110-113>

Поступила 14.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

GENETIC ACTIVITY OF EXTRACTS OF GENUS *SALVIA* REPRESENTATIVES

Anastasia K. Verbitskaya¹, Olga N. Antosyuk^{2,*}, Elena A. Sharova¹

¹ Botanical Garden of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
620144, Russian Federation, Yekaterinburg, 8 Marta Str., 202A

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

DNA damage at the level of individual cells is assessed using the method of comet assay. This method allows detection of DNA damage caused by various factors, such as carcinogens, radiation and oxidative stress. In this study, we evaluated the genetic activity of ethanol extracts of four representatives of the *Salvia* genus using *D. melanogaster* as a model object. Larvae of the Canton-S laboratory strain were cultured on substrates with the addition of sage extracts (*S. stepposa* Des-Shost., *S. verticillata* L., *S. tesquicola* Klokov and Pobed., *S. glutinosa* L) under their concentration in the medium of 0.1% and 1%. According

to the results obtained, all the studied sage species are not characterized by genotoxicity at a concentration of 0.1%. Under this concentration, *S. glutinosa* demonstrates antigenotoxic properties, reducing the level of DNA fragmentation relative to the control. When increasing the concentration of the extract in the nutrient substrate to 1%, two representatives of the *Salvia* genus – *S. stepposa* and *S. verticillata* – become to manifest genotoxic properties. Thus, the established concentrations of plant extracts of *Salvia* species are promising for further study in order to identify effective biological properties.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, extract, salvia, DNA

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

For citation: Verbitskaya A.K., Antosyuk O.N., Sharova E.A. Genetic Activity of Extracts of Genus *Salvia* Representatives. *Journal Biomed.* 2025;21(4):110–113. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-110-113>

Submitted 14.04.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Использование лекарственных растений в биомедицинских целях рассматривается как альтернативное и менее агрессивное сырье в отношении как генетического материала, так и организма в целом [8]. Геномная нестабильность реализуется на фоне воздействия многих факторов, в т.ч. лекарственных препаратов. Подобная дестабилизация может приводить к опухолеобразованию, прогрессии возрастных и заболеваний нервной системы [5].

Среди представителей рода *Salvia* много видов, характеризующихся биологически активными свойствами. Наиболее изученным является *Salvia officinalis*, нивелирующий генотоксический эффект CdCl₂ у крыс, уменьшая вызванную им фрагментацию ДНК и восстанавливая нормальный уровень экспрессии апоптотических генов *Bcl-2* и *Bax* [4]. Менее изученный, но перспективный вид *S. verticillata* проявляет цитотоксический потенциал и рассматривается в качестве кандидата для противоопухолевой терапии [6]. Подобные свойства описаны и для *S. aethiopis* на культуре клеток НерG2 *in vitro* [7]. Другой вид — *S. lachnostachys* Benth. — предполагают к использованию при профилактике артрита [3]. В сельскохозяйственном направлении изучаются *S. sclarea* L., способствующий росту, усвоению питательных веществ и улучшению

иммунного ответа у ягнят, а *S. pratensis* L. рассматривается как экологичный вариант гербицида [1, 2].

Одной из наиболее существенных особенностей использования экстрактов растений является тестирование их генетической активности, наличие которой уменьшает возможности применения данного вида природного сырья на практике.

Цель работы — оценить генетическую активность этанольных экстрактов четырех представителей рода *Salvia*: *S. stepposa* Des-Shost., *S. verticillata* L., *S. tesquicola* Klokov and Pobed., *S. glutinosa* L.

Материалы и методы

Растения видов *S. stepposa* Des-Shost., *S. verticillata* L., *S. glutinosa* L. интродуцированы на территории Ботанического сада УрО РАН, вид *S. tesquicola* Klokov and Pobed. был взят из природной популяции Ставропольского края (г. Пятигорск, гора Горячая, южный оステненный склон). Сыре было собрано в 2024 г. Экстракцию производили 70% этанолом (1:20). Экстракты добавляли в питательную среду для культивирования модельного объекта *Drosophila melanogaster* в концентрациях 0,1 и 1% относительно общего объема пищи.

Повреждение ДНК определяли методом ДНК-комет в щелочной вариации: гомоге-

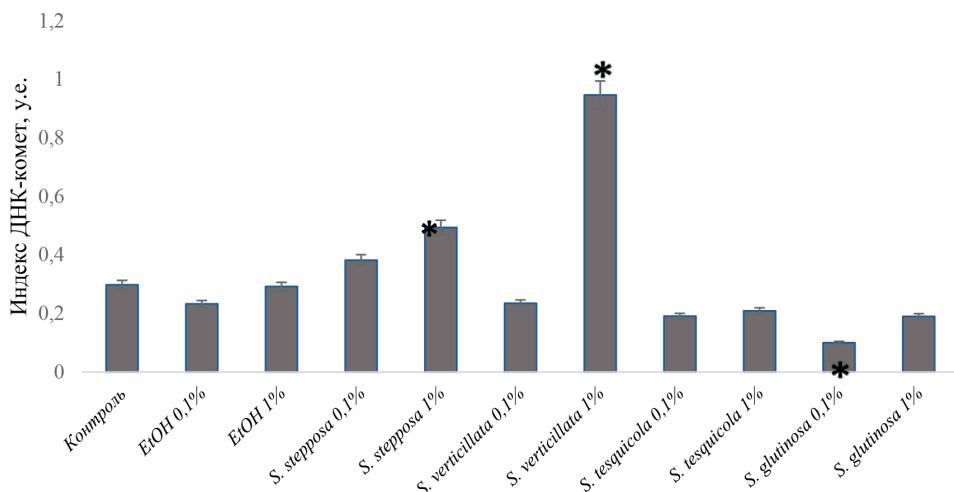


Рис. Индекс ДНК-комет в различных экспериментальных группах *D. melanogaster* (* — достоверные отличия от контрольной выборки χ^2 при $p \leq 0,05$).

Fig. DNA comet indices in different experimental groups of *D. melanogaster* (* — significant differences compared to the control χ^2 at $p \leq 0.05$).

низировали биоматериал, осуществляли лизис, электрофорез, окрашивание бромистым этидием. Фотосъемку производили на камеру флуоресцентного микроскопа Leica DM500B. Подсчет индекса ДНК-комет осуществляли согласно формуле:

$$I_{dc} = \frac{(0n_0 + 1n_1 + 2n_2 + 3n_3 + 4n_4)}{\Sigma}$$

Результаты и их обсуждение

Все исследуемые виды шалфея не характеризуются генотоксичностью в концентрации 0,1%. А *S. glutinosa* в данной концентрации демонстрирует антигенотоксические свойства, снижая уровень фрагментации ДНК относительно контрольной группы (рис.).

При увеличении концентрации экстракта в питательном субстрате до 1% проявля-

ются генотоксические свойства двух представителей рода *Salvia*, а именно *S. stepposa* и *S. verticillata*. Индекс ДНК-комет *S. verticillata* достигает значения 0,947, что превышает контрольное значение более чем в 3 раза.

Заключение

В ходе исследования определили, что экстракты *S. verticillata* и *S. stepposa* проявляют генотоксические свойства в концентрации 1%, тогда как при 0,1% концентрации подобного эффекта не зарегистрировали.

Экстракт *S. glutinosa* проявляет антигенотоксические свойства при использовании 0,1% концентрации, уменьшая количество повреждений ДНК относительно контрольной выборки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Grulova D., Baranova B., Eliasova A., De Martino L., Caputo L., Poracova J., Nastisin L., Fejer J., Elshafie H.S., Konecna M., De Feo V. *Salvia pratensis* L. extracts as potential eco-friendly herbicides for sustainable agricultural applications. *Scientific Reports*. 2025;15:659.
- Ma X., Niu Y., Nan Sh., Zhang W. Effect of *Salvia sclarea* L. extract on growth performance, antioxidant capacity, and immune function in lambs. *Front. Vet. Sci.* 2024;11:1367843.
- Radai J.A.S., Graciani F.S., Berno C.R., Leitao M.M., Santos E.P., Oliveira R.J., Kassuya C.A.L. Genetic toxicological assessment and antiarthritic effects

- of an ethanolic extract obtained from *Salvia lachnostachys* Benth leaves in mice. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2018;92:239–244.
4. Rashwana H.M., Mohammed H., El-Nekeety A.A., Hamza Z.K., Abdel-Aziem S.H., Hassan N.S., Abdel-Wahhab M.A. Bioactive phytochemicals from *Salvia officinalis* attenuate cadmium-induced oxidative damage and genotoxicity in rats. *Environmental science and pollution research*. 2021;28:68498–68512.
 5. Segmenoglu M.S., Kocer O., Sevindik M., Korkmaz N., Yuzbasioglu M.A., Uysal I. Antioxidant, antimicrobial, and antialzheimer activities of *Tagetes patula* (Asteraceae). *Journal of Agriculture and nature*. 2024;27(1):205–2012. DOI: 10.18016/ksutarimdoga.vi.1455020.
 6. Stavropoulou L.S., Efthimiou I., Giova L., Manoli Ch., Sinou P.S., Zografidis A., Lamari F.N., Vlastos D., Dailianis S., Antonopoulou M. Phytochemical pro-
 - file and evaluation of the antioxidant, cyto-genotoxic, and antigenotoxic potential of *Salvia verticillata* hydromethanolic extract. *Plants*. 2024;13(5):731. DOI: 10.3390/plants13050731.
 7. Tasheva K., Sulikovska I., Georgieva A., Djeliova V., Lozanova V., Vasilieva A., Ivanov I., Denev P., Lazarova M., Vassileva V., Petkova-Kirova P. Phytochemical profile, antioxidant capacity and anti-cancer potential of water extracts from in vitro cultivated *Salvia aethiopis*. *Molecules*. 2025;30(7):1427. DOI: 10.3390/molecules30071427.
 8. Zhumaliyeva G., Zhussupova A., Zhusupova G.E., Blonska-Sikora E., Cerreto A., Omirbekova N., Zhunusbayeva Zh., Gemejyeva N., Ramazanova M., Wrzosek M., Ross S.A. Natural compounds of *Salvia* L. genus and molecular mechanism of their biological activity. *Biomedicines*. 2023;11(12):3151. DOI: 10.3390/biomedicines11123151.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вербицкая Анастасия Константиновна,
ФГБУН «Ботанический сад Уральского отделения РАН»;
e-mail: n.vierbitskaia@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

Шарова Елена Александровна, к.б.н., ФГБУН
«Ботанический сад Уральского отделения РАН»;
e-mail: eakosheleva@mail.ru

Anastasia K. Verbitskaya, Botanical Garden of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: n.vierbitskaia@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

Elena A. Sharova, Cand. Sci. (Biol.), Botanical Garden of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: eakosheleva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ КОМПЛЕКСОВ МОНОМЕРНОЙ И ПРОТОФИБРИЛЛЯРНОЙ ФОРМ β -АМИЛОИДНОГО ПЕПТИДА С НОВЫМ ПРЕДСТАВИТЕЛЕМ КЛАССА АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Е.И. Дерюшева¹, В.Д. Аликова^{1,*}, Е.А. Литус¹, А.А. Долганов²,
В.В. Доценко², М.П. Шевелёва¹

¹ Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ

«Пущинский научный центр биологических исследований» РАН

142290, Российская Федерация, Московская обл., г.о. Серпухов, г. Пущино, ул. Институтская, 7

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»

350040, Российская Федерация, Краснодарский край, Краснодар, ул. Ставропольская, 149

Ключевым фактором прогрессирования болезни Альцгеймера (БА) является накопление бета-амилоидного пептида ($\text{A}\beta$) в мозге с последующим образованием фибрилл. Ингибирование фибрillообразования на ранних стадиях является одной из стратегий лечения БА. На сегодняшний день накоплено много исследовательских данных, свидетельствующих о способности азотсодержащих гетероциклов с разного рода заместителями напрямую связываться с $\text{A}\beta$ и ингибировать его олигомеризацию. В нашей работе рассмотрен новый представитель данного класса веществ, производное пиридо-1,3,5-триазина (AAD82), построены модели комплексов ADD82 с мономерной и протофибрillярной формами $\text{A}\beta$, а также проведен анализ корреляции набора аминокислотных остатков, участвующих в формировании комплекса, с полной энергией его образования.

Ключевые слова: β -амилоидный пептид, болезнь Альцгеймера, азотсодержащие гетероциклы, пиридо-1,3,5-триазин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 20-74-10072.

Для цитирования: Дерюшева Е.И., Аликова В.Д., Литус Е.А., Долганов А.А., Доценко В.В., Шевелёва М.П. Анализ моделей комплексов мономерной и протофибрillярной форм β -амилоидного пептида с новым представителем класса азотсодержащих гетероциклов. *Биомедицина*. 2025;21(4): 114–118. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-114-118>

Поступила 18.04.2025

Принята после доработки 20.10.2025

Опубликована 10.12.2025

ANALYSIS OF MODELS OF MONOMERIC AND PROTOFIBRILLARY FORMS OF β -AMYLOID PEPTIDE IN COMBINATION WITH A NEW REPRESENTATIVE OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES

Evgeniya I. Deryusheva¹, Valeria D. Alikova^{1,*}, Ekaterina A. Litus¹,
Aleksey A. Dolganov², Viktor V. Dotsenko², Marina P. Shevel'yova¹

¹ Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research
of the Russian Academy of Sciences

142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Institutskaya Str., 7

² Kuban State University
350040, Russian Federation, Krasnodar Region, Krasnodar, Stavropolskaya Str., 149

Accumulation of beta-amyloid peptide ($A\beta$) in the brain followed by the formation of fibrils is a key factor in the progression of Alzheimer's disease (AD). One therapeutic strategy for AD consists in inhibition of fibrillation in its early stages. Today, a large body of research data has been accumulated indicating the ability of nitrogen-containing heterocycles with various substituents to directly bind to $A\beta$ and inhibit its oligomerization. In this work, we consider a new representative of this class of substances – a pyrido-1,3,5-triazine derivative (AAD82) – and construct models of ADD82 complexes with monomeric and protofibrillar forms of $A\beta$. The correlation of the set of amino acid residues involved in the formation of such a complex, as well as the total energy of its formation, are analyzed.

Keywords: β -amyloid peptide, Alzheimer's disease, nitrogen-containing heterocycles, pyrido-1,3,5-triazine

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: Deryusheva E.I., Alikova V.D., Litus E.A., Dolganov A.A., Dotsenko V.V., Shevel'eva M.P. Analysis of Models of Monomeric and Protofibrillary Forms of β -amyloid Peptide in Combination with a New Representative of Nitrogen-Containing Heterocycles. *Journal Biomed.* 2025;21(4):114–118. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-114-118>

Submitted 18.04.2025

Revised 20.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейрокогнитивное расстройство, при котором наблюдается прогрессирующее снижение физической, социальной и исполнительной деятельности. Согласно амилоидной гипотезе, ключевым фактором прогрессирования БА является накопление β -амилоидного пептида ($A\beta$), образующегося при последовательном расщеплении белка — предшественника амилоида (APP) протеазами. Первоначально растворимый $A\beta$ начинает претерпевать конформационные изменения, становясь более склонным к агрегации с разной степенью олигомеризации. Ингибирование фибриллообразования $A\beta$ на ранних этапах формирования амилоидных отложений является одной из разрабатываемых стратегий лечения БА.

Накопленные исследовательские данные указывают на то, что азотсодержащие гетероциклы являются перспективным источником кандидатов для разработки новых подходов к терапии БА. Представители дан-

ного класса гетероциклических соединений потенциально способны к прямому связыванию с $A\beta$ [1, 4] и ингибированию процесса образования его фибрилл [6]. Лиганды, способные ингибировать олигомеризацию $A\beta$, часто содержат такие азотсодержащие мотивы, как остаток ароматического амина [2], пиридина [5, 8], а также галогенфенильный и алкилфенильный остатки [3]. Помимо этого, некоторые представители конденсированных гетероциклов [7] показывали хороший ингибирующий эффект (более 60%) в отношении агрегации $A\beta$.

Новый представитель класса азотсодержащих гетероциклов, AAD82 (рис. 1), полученный по реакции Манниха, содержит описанные выше структурные элементы, что позволяет предположить наличие у AAD82 способности связываться с $A\beta$ и/или ингибировать образование фибрилл $A\beta$. В данной работе были смоделированы комплексы ADD82 с мономерной (m $A\beta$) и protoфибриллярной (f $A\beta$) формами $A\beta$ и проведен анализ их сайтов связывания.

Материалы и методы

Трёхмерная модель структуры ADD82 (рис. 1) была создана с использованием программного пакета ChemDraw 22.0.0 и оптимизирована в силовом поле MM2. Для моделирования комплексов ADD82 с мономерной (PDB ID: 2LFM, NMR, 20 структур) иprotoфибриллярной (PDB ID: 2LMN, ЯМР, 10 структур) формами А β (длиной 40 а.о., А β_{40}) использовалась программа AutoDock Vina. Характеристики взаимодействий комплекса были получены с помощью сервиса PLIP (<https://plip-tool.biotech.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>).

Результаты исследований

На рис. 1 представлена структурная формула соединения ADD82 и его трехмерная модель.

Мы провели моделирование комплексов AAD82-mA β_{40} оптимизированной трехмерной модели ADD82 с 20 структурами мономерной формы А β_{40} и комплексов AAD82-fA β_{40} с 10 структурами protoфибриллярной формы А β_{40} . Взаимодействие аминокислотных остатков (а.о.) обеих форм А β проходило в большей степени с 4-фторфенильным и 4-метилфенильным остатками соединения ADD82, хотя для некоторых моделей в формировании комплекса участвовал конденсированный гетероциклический (9 из 20 моделей комплекса AAD82-mA β_{40} и 3 из 10 модели комплекса AAD82-fA β_{40}). Все проанализированные модели AAD82-mA β_{40}

включали а.о. пептида с 4 по 10 (неупорядоченный участок на N-конце) и с 11 по 22 (альфа-спираль А β_{40}) с преобладанием гидрофобных связей, в некоторых моделях участвовали связи, образованные по донорно-акцепторному механизму. Чаще всего в связывании были задействованы остатки TYR10, VAL12, GLN15 и VAL18 (рис. 2а, синие столбцы). Среднее по 20 моделям значение энергии (ΔG) образования комплекса AAD82-mA β_{40} составило $-(7,29 \pm 0,28)$ ккал/моль, что соответствует среднему значению равновесной константы диссоциации $KD = (4,50 \pm 1,57) \times 10^{-6}$. В формировании двух моделей комплексов AAD82-mA β_{40} с наименьшей из 20 моделей ΔG , равной $-(8,10 \pm 0,81)$ ккал/моль ($KD = (1,15 \pm 2,11) \times 10^{-6}$) и $-(7,80 \pm 0,51)$ ккал/моль ($KD = (1,90 \pm 1,85) \times 10^{-6}$) чаще всего участвовали HIS6, TYR10, VAL12 и PHE20 аминокислотной цепи mA β_{40} (рис. 2а, зелёные столбцы).

В образовании комплекса AAD82-fA β_{40} участвовали от 2 до 6 цепей А β_{40} . Межмолекулярное взаимодействие AAD82-fA β_{40} осуществлялось в основном посредством гидрофобных связей и затрагивало а.о. пептида с 15 по 40, образующие β -складку protoфибриллы (преимущественно ALA21, ALA30, ILE31, ILE32 и VAL39, рис. 2б, фиолетовые столбцы). Среднее по десяти моделям значение ΔG комплекса AAD82-fA β_{40} составило $-(10,21 \pm 0,78)$ ккал/моль, что соответствует $KD = (3,25 \pm 4,35) \times 10^{-8}$. Две модели комплекса AAD82-fA β_{40} ,

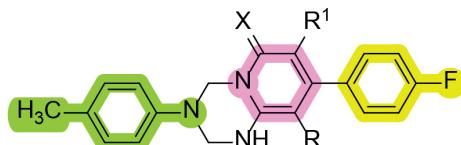


Рис. 1. Структурные особенности молекулы пиридо-1,3,5-триазина, ADD82 (зеленым выделен остаток ароматического амина — пара-толуидина, розовым выделено пиридиновое ядро, желтым выделен 4-фторфенильный остаток).

Fig. 1. Structural features of the pyrido-1,3,5-triazine molecule, ADD82 (the aromatic amine residue, para-toluidine, is highlighted in green, the pyridine core is highlighted in pink, and the 4-fluorophenyl residue is highlighted in yellow).

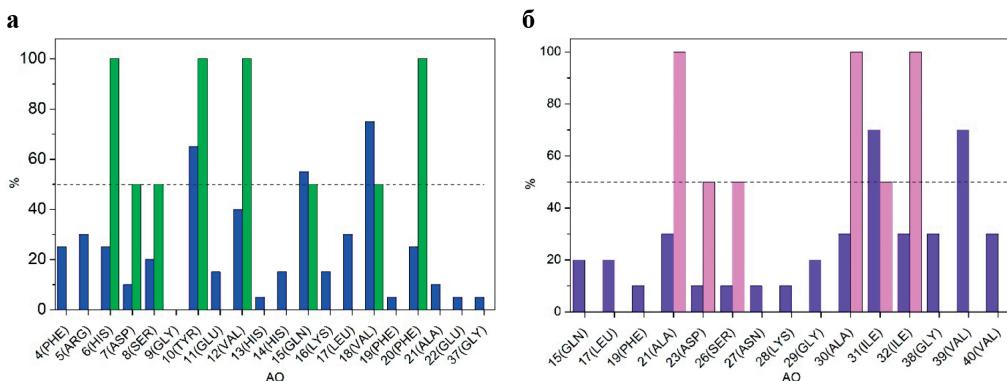


Рис. 2. Частота повторяющихся аминокислотных остатков (а.о.), участвующих в формировании комплексов: (а) комплекс $AAD82\text{-}mA\beta_{40}$ синим цветом показана частота встречаемости а.о. в 20 моделях, зелёным — частота встречаемости а.о. в выборке из двух моделей комплексов с наименьшей ΔG ; (б) комплекс $AAD82\text{-}fA\beta_{40}$ фиолетовым цветом показана частота встречаемости а.о. в 10 моделях, розовым — частота встречаемости а.о. в выборке из двух моделей комплексов с наименьшей ΔG .

Fig. 2. Frequency of repeating of amino acid residues (a.o.) involved in the formation of complexes: (a) $AAD82\text{-}mA\beta_{40}$ complex, blue shows the frequency of a.o. occurrence in 20 models, green shows the frequency of a.o. occurrence in a sample of two models of complexes with the lowest ΔG ; (b) $AAD82\text{-}fA\beta_{40}$ complex, purple shows the frequency of a.o. occurrence in 10 models, pink shows the frequency of a.o. occurrence in a sample of two models of complexes with the lowest ΔG .

в формировании которых чаще участвовали ALA21, ALA30 и ILE3 (рис. 2б, розовые столбцы), отличались наименьшим среди 10 моделей ΔG , равным $-(11,60 \pm 1,39)$ ккал/моль ($KD = (3,11 \pm 16,10) \times 10^{-9}$) и $-(11,20 \pm 0,99)$ ккал/моль ($KD = (6,11 \pm 15,67) \times 10^{-9}$).

Заключение

Согласно нашим данным, наиболее вероятный сайт связывания низкомолекулярного лиганда AAD82 с $m\text{A}\beta_{40}$ включает в себя АО TYR10, VAL12, GLN15, VAL18. Сайт связывания $f\text{A}\beta_{40}$ с AAD82 смещен к С-концевому участку аминокислотной цепи по сравнению с таковым для $m\text{A}\beta_{40}$.

Наш анализ позволил получить представление о геометрии наиболее вероятной области связывания $m\text{A}\beta_{40}/f\text{A}\beta_{40}$ с молекулой AAD82, что даёт возможность точно влиять на свойства данного класса низкомолекулярных лигандов и константу взаимодействия его представителей с Аβ. Для дальнейшего изучения способности молекулы AAD82 связываться с различными формами Аβ₄₀ и ингибировать образование фибрилл необходимо проведение экспериментов *in vitro*. В случае получения положительных результатов такое соединение может рассматриваться как потенциальный кандидат для разработки новых подходов к диагностике и терапии БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bulic B., Pickhardt M., Mandelkow E.M., Mandelkow E. Tau protein and tau aggregation inhibitors. *Neuropharmacology*. 2010;59(4–5):276–289. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.01.016.
- Hernández-Rodríguez M., Correa-Basurto J., Nicolás-Vázquez M.I., Miranda-Ruvalcaba R., Benítez-Cardoza C.G., Reséndiz-Albor A.A., Méndez-Méndez J.V., Rosales-Hernández M.C. Virtual and *In Vitro* Screens Reveal a Potential Pharmacophore that Avoids the Fibrilization of Aβ1-42. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130263. DOI: 10.1371/journal.pone.0130263.
- Kumari S., Maddeboina K., Bachu R.D., Boddu S.H.S., Trippier P.C., Tiwari A.K. Pivotal role of nitrogen heterocycles in Alzheimer's disease drug discovery. *Drug*

- Discov. Today.* 2022;27(10):103322. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.07.007.
4. Landau M., Sawaya M.R., Faull K.F., Laganowsky A., Jiang L., Sievers S.A., Liu J., Barrio J.R., Eisenberg D. Towards a pharmacophore for amyloid. *PLoS Biol.* 2011;9(6):e1001080. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001080.
5. Pandolfi F., De Vita D., Bortolami M., Coluccia A., Di Santo R., Costi R., Andrisano V., Alabiso F., Bergamini C., Fato R., Bartolini M., Scipione L. New pyridine derivatives as inhibitors of acetylcholinesterase and amyloid aggregation. *Eur. J. Med. Chem.* 2017;141:197–210. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.09.022.
6. Porat Y., Abramowitz A., Gazit E. Inhibition of amyloid fibril formation by polyphenols: structural similarity and aromatic interactions as a common inhibition mechanism. *Chem. Biol. Drug Des.* 2006;67(1):27–37. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2005.00318.x.
7. Rabal O., Sánchez-Arias J.A., Cuadrado-Tejedor M., de Miguel I., Pérez-González M., García-Barroso C., Ugarte A., Estella-Hermoso de Mendoza A., Sáez E., Espelosin M., Ursua S., Haizhong T., Wei W., Mu-sheng X., Garcia-Osta A., Oyarzabal J. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of First-in-Class Dual Acting Histone Deacetylases (HDACs) and Phosphodiesterase 5 (PDE5) Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J. Med. Chem.* 2016;59(19):8967–9004. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00908.
8. Zhu Z., Yang T., Zhang L., Liu L., Yin E., Zhang C., Guo Z., Xu C., Wang X. Inhibiting A β toxicity in Alzheimer's disease by a pyridine amine derivative. *Eur. J. Med. Chem.* 2019;168:330–339. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.052.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дерюшева Евгения Игоревна, к.ф.-м.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Аликова Валерия Дмитриевна*, Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: alikovakera@mail.ru

Литус Екатерина Андреевна, к.м.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: calitus@gmail.com

Долганов Алексей Алексеевич, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»;
e-mail: alexsm2004@gmail.com

Доценко Виктор Викторович, д.х.н., ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»;
e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Шевелёва Марина Петровна, к.х.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: marina.shevelyova@gmail.com

Evgeniya I. Deryusheva, Cand. Sci. (Phis.-Math.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Valeria D. Alikova*, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: alikovakera@mail.ru

Ekaterina A. Litus, Cand. Sci. (Med.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: calitus@gmail.com

Dolganov Aleksey Alekseevich, Kuban State University;

e-mail: alexsm2004@gmail.com

Viktor V. Dotsenko, Dr. Sci. (Chem.), Kuban State University;

e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Marina P. Shevelyova, Cand. Sci. (Chem.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: marina.shevelyova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-119-124>



МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ГИДРОКСИЗИНА У ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ ПРИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПОСАДКИ

Д.А. Ксенофонтов*, Е.А. Мурадян, А.А. Ксенофонтова

ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет — МСХА имени К.А. Тимирязева»
127434, Российская Федерация, Москва, ул. Тимирязевская, 49

В эксперименте на цыплятах-бройлерах кросса «Смена-9» исследовано влияние анксиолитика гидроксизина и его комплекса с аскорбиновой кислотой на лейкоцитарный профиль птицы в условиях технологического стресса при повышении плотности посадки. При увеличении плотности посадки в 1,5 раза у цыплят в период интенсивного роста отмечается экстремальная стресс-реакция, которая сопровождается изменениями в системе крови. Определено количественное содержание лейкоцитов и процентное соотношение 5 субпопуляций лейкоцитов. Для оценки стресс-индущированных изменений морфологических показателей проведено взвешивание внутренних органов. Установлены изменения показателей белой крови и увеличение относительной массы сердца, печени и почек при повышении плотности посадки. Выявлена тенденция к снижению уровня лейкоцитов при использовании гидроксизина как отдельно, так и совместно с аскорбиновой кислотой. Комплексное использование изучаемых препаратов незначительно смещает индексы (лимфоцитарный, сдвига лейкоцитов, иммунореактивности, показатель состояния) к значениям контрольной группы. Использование гидроксизина и витамина С снижает относительную массу сердца, легких и печени цыплят-бройлеров. Сделано заключение о положительном эффекте комплексного применения препаратов на адаптационные показатели путем мобилизации резистентных механизмов и воздействия на функциональную активность вегетативных органов.

Ключевые слова: стресс, гидроксизин, аскорбиновая кислота, лейкоциты, бройлеры

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ксенофонтов Д.А., Мурадян Е.А., Ксенофонтова А.А. Модифицированный стресс-протекторный эффект гидроксизина у цыплят-бройлеров при высокой плотности посадки. *Биомедицина*. 2025;21(4):119–124. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-119-124>

Поступила 15.04.2025

Принята после доработки 24.10.2025

Опубликована 10.12.2025

MODIFIED STRESS-PROTECTIVE EFFECT OF HYDROXYZINE IN BROILER CHICKENS AT HIGH STOCKING DENSITY

Dmitriy A. Ksenofontov*, Ekaterina A. Muradyan, Anzhelika A. Ksenofontova

Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy
127434, Russian Federation, Moscow, Timiryazevskaya Str., 49

An experiment on broiler chickens of the Smena-9 cross was conducted to study the effect of hydroxyzine, an anxiolytic, and its complex with ascorbic acid on the leukocyte profile under technological stress, namely an increase in stocking density. An increase in this indicator by 1.5 times in chickens during the period of intensive growth was found to trigger an extreme stress reaction, which is accompanied by changes in the blood system. The quantitative content of leukocytes and the percentage of five leukocyte subpopulations were determined. To assess stress-induced changes in morphological parameters, internal organs were

weighed. An increase in stocking density led to changes in white blood cell parameters and an increase in the relative mass of the heart, liver, and kidneys. A trend towards a decrease in relative leukocytosis was revealed when using hydroxyzine both separately and together with ascorbic acid. The combined use of the studied preparations slightly shifts the indices (lymphocyte, leukocyte shift, immunoreactivity, condition index) to the values of the control group. The use of hydroxyzine and vitamin C reduces the relative weight of the heart, lungs, and liver. The conclusion is made about the positive effect of the combined use of the studied preparations on adaptation mechanisms, by mobilizing resistant mechanisms and influencing the functional activity of vegetative organs.

Keywords: stress, hydroxyzine, ascorbic acid, leukocytes, broilers

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

For citation: Ksenofontov D.A., Muradyan E.A., Ksenofontova A.A. Modified Stress-Protective Effect of Hydroxyzine in Broiler Chickens at High Stocking Density. *Journal Biomed.* 2025;21(4):119–124.
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-119-124>

Submitted 15.04.2025

Revised 24.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Следствием общего адаптационного синдрома различной этиологии является нарушение гомеостаза на всех уровнях организма, которое сопровождается дисбалансом между выработкой свободных окислительных радикалов и активностью антиоксидантной защиты, что приводит к окислительному стрессу, снижающему общую и специфическую резистентность. При участии гипофизарно-надпочечниковой системы включаются дополнительные физиологические механизмы адаптации к изменившимся условиям, следствием чего являются симптоматические изменения метаболического статуса клеток, органов и тканей, происходит усиление поведенческой активности, в т.ч. с возникновением тревоги [9, 10].

Для профилактики развития тревожного состояния при стрессах и снижения стресс-чувствительности используются биологически активные добавки, обладающие высокой антиоксидантной активностью, которые позволяют адаптировать обменные процессы на уровне клеток и тканей, либо нейтрализуя свободные оксид-радикалы, либо контролируя экспрессию антиоксидантных ферментов, факторов ро-

ста и белков энергетического обмена [5, 8, 11]. Алиментарным препаратом, обладающим антистрессовым воздействием, является аскорбиновая кислота, которая способствует оптимизации обменных процессов в организме, в т.ч. за счет повышения естественной резистентности [4, 6]. Экспериментально установлено индуцированное действие витамина С как нейропротектора с высоким антистрессовым потенциалом [1].

Эффективным способом в борьбе со стрессовыми состояниями в ветеринарной практике является применение антидепрессантов различного механизма действия. Прежде всего антидепрессанты широко применяют в клинической ветеринарной медицине с целью коррекции поведения у собак и кошек [13]. Одним из доступных успокоительных препаратов, применяемых в ветеринарной практике, является гидроксизин, который чаще всего используют в качестве антигистаминного средства при выраженных аллергических реакциях у животных [12]. Однако, являясь блокатором H1-гистаминовых рецепторов, гидроксизин обладает выраженным анксиолитическим эффектом и способствует угнетению активности некоторых

зон, расположенных в ядрах таламуса, которые отвечают за чувство тревоги [3]. Положительным эффектом применения гидроксизина является то, что, в отличие от бензодиазепинов, он не угнетает когнитивные способности [7], а быстродействие, хорошая переносимость, отсутствие зависимости и угнетения центральной нервной системы позволяют использовать препарат в качестве стресспротектора [2].

Цель работы — изучение влияния индукционного стресспротекторного взаимодействия гидроксизина и аскорбиновой кислоты на биомаркеры стресса у цыплят-бройлеров при выращивании в условиях повышенной плотности посадки.

Материалы и методы

Исследования проводили на базе учебно-производственного птичника РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева, на 75 цыплятах-бройлерах кросса «Смена-9». Эксперимент включал два этапа: подготовительный (1–14 дней) и опытный (15–38 дней). В опытном периоде птицу разделили на 5 групп методом аналогов по 15 голов в каждой. Содержание птиц — напольное в боксе, разделенном на 5 секций с подстилкой из опилок, ниппельными поилками и бункерными кормушками. Для контрольной группы плотность посадки составляла 20 кг живой массы/м². В опытных группах плотность посадки птицы составила 30 кг/м² и регулировалась с учётом ежедневной динамики привеса живой массы птицы. Контрольная и 1-я опытная группы получали основной рацион (ОР) в виде комбикурма БР-3; 2-я опытная группа получала ОР с аскорбиновой кислотой (30 мг/кг/сут), 3-я опытная группа — ОР + гидроксизин (5 мг/кг по два раза в сутки), 4 опытная группа — ОР + аскорбиновая кислота (30 мг/кг/сут) + гидроксизин (5 мг/кг по два раза в сутки). Аскорбиновую кислоту птица получала в виде водного рас-

твора, а гидроксизин — в форме препарата «Атаракс». В конце эксперимента производили отбор крови пункцией подкрыльцовой вены в пробирки с антикоагулянтом. В крови определяли общее содержание лейкоцитов и их виды на автоматическом гематологическом анализаторе класса 5-диф. По лейкограмме математически рассчитывали лимфоцитарный индекс по Шаганину, индекс сдвига лейкоцитов крови по И.И. Яблучанскому, индекс показателя состояния по К.С. Десятниченко. После убоя извлекали и взвешивали сердце, легкие, печень и почки. Математическую и статистическую обработку данных производили с использованием статистического модуля в Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

Организм цыплят-бройлеров отличается высоким уровнем метаболизма с не сформированными до конца адаптивными и регуляторными системами, поэтому любое экстремальное внешнее воздействие будет вызывать напряженность в гомеостатических и резистивных механизмах, обмене веществ, росте и развитии. Анализ картины белой крови выявил относительный лейкоцитоз у цыплят при воздействии стресс-фактора, о чем свидетельствует увеличение уровня лейкоцитов на 7% в крови цыплят 1-й опытной группы относительно фонового значения в контрольной группе (табл. 1). Применение стресспротекторных препаратов привело к закономерному снижению уровня лейкоцитов до контрольных значений в группе, получавшей гидроксизин, на 17%; в группе с гидроксизином и витамином С — на 15% относительно 1-й опытной группы.

Лейкоцитарный профиль у цыплят во 2-й опытной группе изменился в сторону достоверного снижения количества гетерофилю на 20% ($p \leq 0,05$), увеличения доли лимфоцитов на 18% ($p \leq 0,05$) и эозинофилов — на 2%. Такое изменение в соотношении

Таблица 1. Содержание лейкоцитов в крови цыплят-бройлеров, 35-й день ($n=15$)

Table 1. Leukocyte count in the blood of broiler chickens, day 35 ($n=15$)

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа			
		1	2	3	4
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	3,90±0,50	4,20±0,80	3,08±0,60	3,94±0,70	3,58±0,60
Эозинофилы (%)	2,6±0,3	4,0±1,2	2,6±0,3	3,8±0,4*	2,4±0,3
Моноциты (%)	1,2±0,2	1,4±0,3	1,2±0,2	1,2±0,2	1,4±0,3
Базофилы (%)	0,8±0,2	0,8±0,2	1,0±0,4	1,0±0,4	0,8±0,2
Гетерофилы (%)	60,4±3,6	40,0±8,3*	41,6±7,0*	37,8±3,8*	44,8±5,0*
Лимфоциты (%)	35,0±3,7	53,8±8,5*	52,2±7,9*	56,2±3,7*	50,2±5,0*

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Note: * — $p \leq 0,05$ compared to the control.

лейкоцитов указывает на развитие значительной напряжённости в стресс-реакции организма цыплят к концу периода выращивания, когда среднесуточные привесы и интенсивность метаболизма являются максимальными. Применение гидроксизина и его комплекса с аскорбиновой кислотой понижает уровень эозинофилов и, следовательно, их гистаминазную активность до фонового значения в контрольной группе. Уровень гетерофилюсов и лимфоцитов при использовании стресспротекторов существенно не изменился. Отмечена тенденция увеличения доли гетерофилюсов на 4% и снижения лимфоцитов на 3% в 4-й опытной группе относительно птицы, не получавшей стресспротекторы.

Определение величины лейкоцитарных индексов показало развитие адаптационного синдрома у цыплят при высокой плотности посадки. При относительно среднем значении лимфоцитарного индекса по Шаганину в контрольной группе, у цыплят опытных групп он возрастает в 1,8–2,5

раза, а падение индекса сдвига лейкоцитов в 2,25 раза указывает на снижение гранулярных форм относительно агранулярных и истощение общей резистентности у птицы (табл. 2). Использование гидроксизина с аскорбиновой кислотой незначительно сдвигает данные индексы к контрольным показателям. Повышение индекса иммунореактивности на 32% и индекса показателя состояния в 2 раза при увеличении плотности посадки в 1-й опытной группе указывает на сильное воздействие стресс-фактора и общую иммунологическую перестройку. Раздельное использование гидроксизина и витамина С не повлияло на иммунологическое состояние цыплят, при этом их комплексное применение понизило индексы иммунореактивности и показатель состояния на 9 и 4% соответственно у цыплят 4-й опытной группы в сравнении с 1-й опытной.

Стресс, индуцируя функциональную нагрузку на вегетативные системы и сдвиги в метabolизме питательных веществ, изменяет морфологические параметры

Таблица 2. Лейкоцитарные индексы

Table 2. Leukocyte indices

Индекс	Контрольная группа	Опытная группа			
		1	2	4	4
Лимфоцитарный индекс	0,6	1,3	1,3	1,48	1,12
Индекс сдвига лейкоцитов крови	1,8	0,8	0,8	0,7	0,9
Индекс иммунореактивности	31,3	41,3	45,7	50,0	37,6
Индекс показатель состояния	16,8	35,7	44,5	41,8	34,2

внутренних органов, участвующих в адаптационных реакциях. В ходе эксперимента установлена гипертрофия сердца на 5%, печени — на 24%, почек — на 24% у цыплят при воздействии стресс-фактора относительно контрольной группы. Добавка гидроксизина снизила относительную массу легких на 30% и печени — на 14% у цыплят во 2-й опытной группе относительно 1-й опытной группы. Комплекс анксиолитика и аскорбиновой кислоты снизил относительную массу сердца на 17%, легких — на 7% и печени — на 18% в сравнении с 1-й опытной группой.

Заключение

В эксперименте на цыплятах-бройлерах при увеличении плотности посадки в 1,5 раза установлено, что использование гидроксизина и его комплекса с аскорбиновой кислотой уменьшает количество лейкоцитов, но существенно не изменяет

лейкоцитарный профиль, снижая долю эозинофилов, что свидетельствует о сохраняющемся экстремальном состоянии организма цыплят, у которых система крови не является до конца сформированной и не может обеспечить адаптацию к стресс-воздействию. При этом комплекс препараторов повысил резистентность организма цыплят, о чем свидетельствуют лейкоцитарные индексы в 4-й опытной группе, частично сместившиеся в сторону контрольных значений. Таким образом, анксиолитический эффект гидроксизина, вероятно, снижает дополнительную функциональную нагрузку на внутренние органы, а комплексное использование препарата с аскорбиновой кислотой снижает гипертрофию сердца, легких и печени, что обеспечивает оптимальное расходование пластических веществ на рост и распределение энергетических ресурсов на адаптацию к экстремальным воздействиям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Пронин А.В., Громова О.А., Сардарян И.С. и др. Адаптогенные и нейропротекторные свойства аскорбата лития. *Neurosci. Behav. Phys.* 2018;48:409–415. [Pronin A.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S., et al. Adaptogennye i nejroprotectornye svojstva askorbuta litiya [Adaptogenic and neuroprotective properties of lithium ascorbate]. *Neurosci. Behav. Phys.* 2018;48:409–415. (In Russian)]. DOI: 10.1007/s11055-018-0579-3.
2. Резаков А.А. Опыт применения гидроксизина (атаракса) в детской и подростковой практике. *ФАРМиндекс-Практик.* 2006;10:37–39. [Rezakov A.A. Opyt primeneniya gidroksizina (ataraxsa) v detskoj i podrostkovoj praktike [Experience with the use of hydroxyzine (atarax) in pediatric and adolescent practice]. *PHARMindex-Practik.* 2006;10:37–39. (In Russian)].
3. Рябоконь И.В. Атаракс при тревожных расстройствах (обзор). *РМЖ.* 2011;19(15):984–985. [Ryabokon I.V. Ataraks pri trevozhnyh rasstroystvah (obzor) [Atarax in anxiety disorders (review)]. *Russian Medical Journal.* 2011;19(15):984–985. (In Russian)].
4. Сурай П.Ф., Фисинин В.И. Наноструктурные частицы в птицеводстве: перспективы и проблемы. *Сельскохозяйственная биология.* 2012;47(4):3–13. [Surai P.F., Fisinin V.I. Nanostrukturnye chastyicy v ptycevodstve: perspektivnye i problemy. *Selskohozaystvennaya biologiya* [Agricultural biology]. 2012;47(4):3–13. (In Russian)].
5. Abdel-Moneim A.E., Shehata A.M., Khidr R.E., Paswan V.K., et al. Nutritional manipulation to combat heat stress in poultry — A comprehensive review. *J. Ther. Biol.* 2021;98:102915. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2021.102915.
6. Attia Yo.A., Al-Harthi M.A., El-Shafey A.S., Rehab Ya.A., Kim W.K. Enhancing Tolerance of Broiler Chickens to Heat Stress by Supplementation with Vitamin E, Vitamin C and/or Probiotics. *Annals of Animal Science.* 2017;17(4):1155–1169. DOI: 10.1515/aoas-2017-0012.
7. De Brabander A., Deberdt W. Effect of hydroxyzine on attention and memory. *Human Psychopharmacology.* 1990:357–362.
8. He S.P., Arovwoolo M.A., Medrano R.F., et al. Impact of heat stress and nutritional interventions on poultry production. *World's Poultry Science Journal.* 2018;74(4):647–664. DOI: 10.1017/S0043933918000727.
9. Kumar B., Manuja A., Aich P. Stress and its impact on farm animals. *Front. Biosci. (Elite Ed.).* 2012;4(5):1759–1767. DOI: 10.2741/e496.
10. Lykkesfeldt J., Svendsen O. Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm ani-

- mals. *Vet. J.* 2007;173(3):502–511. DOI: 10.1016/j.tvjl.2006.06.005.
11. Makinde T.O., Adewole D.I. Can feed additives be used to promote positive behaviour in laying hens? A review. *World's Poultry Science Journal*. 2021;78(1):21–40. DOI: 10.1080/00439339.2022.2003171.
12. Raekallio M., Törmänen T., Kujala M., Vainio O. Pharmacological treatment of canine and fe-
- line undesirable behaviors by Finnish veterinarians. *J. of Veterinary Behavior*. 2024;73:16–22. DOI: 10.1016/j.jveb.2024.04.005.
13. Yetkin D. Investigation of the Anti-Inflammatory Activity of Hydroxyzine Hihydrochloride in Mammalian Macrophages on the PI3K and P38 Pathway. *Sakarya Tip Dergisi*. 2022;12(3):560–565. DOI: 10.31832/smj.1144968.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ксенофонтов Дмитрий Анатольевич*, д.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет — МСХА имени К.А. Тимирязева»;

e-mail: smu@rgau-msha.ru

Мурадян Екатерина Андреевна, ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет — МСХА имени К.А. Тимирязева»;

e-mail: muradyan@rgau-msha.ru

Ксенофонтова Анжелика Александровна, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет — МСХА имени К.А. Тимирязева»;

e-mail: angel-ksen@mail.ru

Dmitriy A. Ksenofontov*, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy;

e-mail: smu@rgau-msha.ru

Ekaterina A. Muradyan, Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy;

e-mail: muradyan@rgau-msha.ru

Anzhelika A. Ksenofontova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Russian State Agrarian University — Moscow Timiryazev Agricultural Academy;

e-mail: angel-ksen@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-125-128>



ЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ АСКОРБАТА ЛИТИЯ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

И.В. Кутын

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

Стресс во время гестации оказывает комплексное влияние на организм матери и развитие плода, приводя к долгосрочным изменениям в нейрофизиологии и метаболизме потомства. Целью исследования явилась оценка адаптогенного потенциала аскорбата лития в коррекции стресс-реакций у супоросных свиноматок. Результаты демонстрируют выраженное модулирующее действие препарата на показатели гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения аскорбата лития для профилактики стресс-ассоциированных нарушений репродуктивной функции, что открывает новые возможности в управлении стресс-реактивностью в период гестации.

Ключевые слова: адаптогены, стресс, кортизол, адреналин, норадреналин, аскорбат лития

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кутын И.В. Эндокринные механизмы адаптогенного действия аскорбата лития в период гестации. *Биомедицина*. 2025;21(4):125–128. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-125-128>

Поступила 01.04.2025

Принята после доработки 10.09.2025

Опубликована 10.12.2025

ENDOCRINE MECHANISMS OF THE ADAPTOGENIC ACTION OF LITHIUM ASCORBATE DURING GESTATION

Ivan V. Kytin

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

Stress during gestation has a complex impact on the maternal organism and fetal development, leading to long-term changes in the neurophysiology and metabolism of offspring. The aim of this study was to evaluate the adaptogenic potential of lithium ascorbate in correcting stress responses in pregnant sows. The results demonstrate a pronounced modulatory effect of the studied compound on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. The data obtained indicate the potential of lithium ascorbate for the prevention of stress-associated reproductive dysfunctions, thus suggesting new possibilities for managing stress reactivity during gestation.

Keywords: adaptogens, stress, cortisol, adrenaline, noradrenaline, lithium ascorbate

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Kytin I.V. Endocrine Mechanisms of the Adaptogenic Action of Lithium Ascorbate During Gestation. *Journal Biomed.* 2025;21(4):125–128. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-125-128>

Submitted 01.04.2025
Revised 10.09.2025
Published 10.12.2025

Введение

Стресс во время гестации оказывает значительное влияние на физиологию материнского организма, развитие плода и долгосрочное здоровье потомства как у животных, так и у человека. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и повышение уровня кортизола могут приводить к структурным и функциональным изменениям у плода, влияя на его нейрогенез, метаболизм и стрессоустойчивость в постнатальном периоде. При стрессе у беременных повышается уровень кортикотропин-рилизинг гормона, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, что может нарушать плацентарный барьер и влиять на развитие плода [3]. У грызунов пренатальный стресс приводит к увеличению экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе потомства, что ассоциировано с повышенной тревожностью (возбудимостью) [2]. Также нарушение функционирования плаценты, играющей одну из ключевых ролей в модуляции стрессового ответа, приводит к снижению активности 11 β -HSD2, к изменению экспрессии транспортных белков, что усиливает передачу глюкокортикоидов плоду. У крыс пренатальный стресс поводит к уменьшению массы плаценты и задержке внутриутробного развития. Пренатальный стресс оказывает комплексное влияние на развитие плода, приводя к долгосрочным изменениям в нейрофизиологии, метаболизме и иммунной системе потомства. Механизмы этого влияния включают гормональные, плацентарные и эпигенетические факторы. Понимание этих процессов открывает перспективы для разработки превентивных и терапевтических стратегий, одним из таких перспективных направлений может быть применение адаптогенов [1].

Адаптогены — это группа биологически активных веществ растительного и синтетического происхождения, способных повышать устойчивость организма к стрессу [5]. Их потенциальное применение для коррекции пренатального стресса представляет значительный интерес, поскольку фармакологические методы (например, анксиолитики и антидепрессанты) могут оказывать негативное влияние на плод [4, 6].

Цель работы — оценить влияние аскорбата лития на динамику кортизола и катехоламинов (адреналина и норадреналина) как основных гормонов стресса в процессе гестации у свиней.

Материалы и методы

Экспериментальная часть исследования проводилась в свиноводческом комплексе «Томский» АО «СИБАГРО». Объектом исследования являлись 40 свиноматок породы Ирландский Ландрас по четвёртому опоросу. Эксперимент проводился на протяжении полного репродуктивного цикла. Было сформировано две группы подопытных животных (опытная и контрольная, n=20). Опытные и контрольные группы сформированы из пользовательских групп хозяйства. Группы формировались по принципу пар-аналогов по живой массе, возрасту. Доза аскорбата лития составила 10 мг/кг массы тела.

Содержание адреналина и норадреналина в плазме крови определяли методом высокоеффективной жидкостной хроматографии. Кортизол определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 УНИПЛАН (Россия) с использованием стандартных наборов реагентов «Кортизол ИФА-БЕСТ».

Полученные результаты исследования были статистически обработаны методом вариационной статистики по t-критерию Стьюдента с использованием программы Microsoft Excel в пределах следующих уровней значимости: * — $p \leq 0,05$, ** — $p \leq 0,01$, *** — $p \leq 0,001$.

Результаты и их обсуждение

На 30-е сут: со стороны катехоламинов наблюдаются достоверные различия, уровень адреналина и норадреналина ниже контрольной группы на 26,97% ($p \leq 0,05$) и 14,82% ($p \leq 0,05$) соответственно, что подтверждает уменьшение симпатической активности стрессовых реакций. Животные опытной группы при снижении уровня катехоламинов также имели более низкий уровень кортизола в сравнении с контролем (10,36%). При интерпретации этих изменений можно предполагать, что одновременное повышение кортизола и катехоламинов в контрольной группе свидетельствует о большей стрессовой нагрузке в сравнении с животными, получающими аскорбат лития.

На 110 сут (перед опоросом): в течение последних недель беременности уровень кортикотропин-рилизинг-гормона (КГР) поднимается, в то время как содержание КГР-связывающего белка уменьшается, вследствие чего происходит пик секреции кортизола. Это связано с продуцирова-

нием КГР плацентой, продукты которой по прямой связи «мать–плод» поступают в материнский кровоток. Поздние всплески кортизола играют роль органов плода, т.к. он стимулирует синтез сурфактанта в легких, необходимого для нормального дыхания после рождения. Также стимулирует синтез ферментов печени, необходимых для метаболизма глюкозы и других питательных веществ, что обеспечивает адаптацию плода к условиям внеутробной жизни. Кортизол на данном этапе супоросности играет важную роль в развитии ЦНС плода. Пик кортизола перед родами также может иметь значение для повышения адаптации к другим внешним стрессовым воздействиям для организма матери. Однако, несмотря на тенденцию физиологически обусловленного повышения уровня кортизола, на 110 сут супоросности в опытной группе его уровень был ниже показателей контроля на 9,98%. Являясь ключевым маркером стресса, высокий уровень в контроле может быть связан с низкой адаптационной возможностью организма. Также на 110 сут супоросности наблюдается снижение уровня адреналина и норадреналина по сравнению с контролем на 14,45 и 26,46% ($p \leq 0,05$) соответственно, что показывает более высокую устойчивость опытной группы к стрессу и потенциально более стабильный метаболический статус.

Таблица. Уровни стрессовых гормонов у свиноматок на фоне применения аскорбата лития в разные периоды супоросности

Table. Stress hormone levels in sows treated with lithium ascorbate during different periods of gestation.

Группа Показатели	Кортизол (нмоль/л)	Адреналин (нмоль/л)	Норадреналин (нмоль/л)
30 сут супоросности			
Контроль	100,07±6,38	41,90±1,86	42,64±2,09
Опыт	89,70±2,34	30,60±1,78*	36,32±1,53*
110 сут супоросности			
Контроль	184,80±3,17	25,76±3,42	30,11±2,48
Опыт	166,36±9,03	25,76±3,42	30,63±1,94*

Примечание: опыт — группа аскорбата лития, контроль — интактная группа. * — $p \leq 0,05$ по t-критерию при сравнении с контролем.

Note: experiment — lithium ascorbate group, control — intact group. * — $p \leq 0,05$ by t-test when compared with the control.

Заключение

Аскорбат лития демонстрирует выраженный адаптогенный потенциал, эффективно модулируя уровень кортизола и катехолами-

нов у супоросных свиноматок, что обосновывает перспективность его применения для профилактики стресс-ассоциированных нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко В.Н., Семенов Х.Х., Каркищенко Н.Н. Влияние острой гипобарической гипоксии на репродуктивную функцию лабораторных крыс и мышей: сообщение 3. Исследование последствий острой гипобарической гипоксии на мужские репродуктивные клетки крыс и мышей. *Биомедицина*. 2015;(1):60–65. [Karkischenko V.N., Semenov Kh.Kh., Karkischenko N.N. Vliyanie ostroy gipobaricheskoy gipoksi na reproduktivnyu funktsiyu laboratornykh krys i myshey: soobshchenie 3. Issledovanie posledstviy ostroy gipobaricheskoy gipoksi na muzhskie reproduktivnye kletki krys i myshey]. *Biomeditisina [Journal Biomed]*. 2015;(1):60–65. (In Russian)].
2. Bale T.L., Baram T.Z., Brown A.S., et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol. Psychiatry*. 2010;68(4):314–319. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.05.
3. Dahlerup B.R., Egsmose E.L., Siersma V., et al. Maternal stress and placental function, a study using questionnaires and biomarkers at birth. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207184. DOI: 10.1371/journal.pone.0207184.
4. Ostrenko K., Nekrasov R., Ovcharova A., Lemiasheuski V., Kutin I. The Effect of Lithium Salt with Ascorbic Acid on the Antioxidant Status and Productivity of Gestating Sows. *Animals (Basel)*. 2022;12(7):915. DOI: 10.3390/ani12070915.
5. Panossian A., Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress-Protective Activity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(1):188–224. DOI: 10.3390/ph3010188.
6. Pearlstein T. Perinatal depression: treatment options and dilemmas. *J. Psychiatry Neurosci*. 2008;33(4):302–318.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кутын Иван Владимирович, Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста»;
e-mail: Kurookami@mail.ru

Ivan V. Kytin, 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: Kurookami@mail.ru

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-129-133>



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИОФИЛИЗАТА ГОНАД МОРСКОГО ЕЖА *STRONGYLOCENTROTUS DROEBACHIENSIS* ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ

М.В. Мельникова^{1,*}, Е.Б. Шустов¹, Е.Г. Батоцыренова^{1,2}, Л.Г. Кубарская¹,
А.А. Бондаренко¹, А.В. Бельская¹

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

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России
194100, Российской Федерации, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Проведена оценка эффективности лиофилизата гонад *Strongylocentrotus droebachiensis* при комбинированном отравлении карбендазимом и рентгеновском облучении на крысах. Показано, что двухнедельное внутрижелудочное введение лиофилизата частично компенсирует вызванные изменения и проявляется антиоксидантным, гемопоэтическим, анаболическим действием.

Ключевые слова: биологическая активность, антиоксиданты, гемопоэз, морской еж, карбендазим, рентгеновское излучение

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа была проведена в рамках Государственного задания Федерального медико-биологического агентства № 388-00113-21-00 (код: 64.003.21.800).

Для цитирования: Мельникова М.В., Шустов Е.Б., Батоцыренова Е.Г., Кубарская Л.Г., Бондаренко А.А., Бельская А.В. Эффективность лиофилизата гонад морского ежа *Strongylocentrotus droebachiensis* при воздействии неблагоприятных факторов. *Биомедицина*. 2025;21(4):129–133. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-129-133>

Поступила 08.04.2025

Принята после доработки 01.11.2025

Опубликована 10.12.2025

EFFICACY OF LYOPHILISATE OF SEA URCHIN *STRONGYLOCENTROTUS DROEBACHIENSIS* UNDER THE INFLUENCE OF ADVERSE FACTORS

Margarita V. Melnikova^{1,*}, Evgeny B. Shustov¹, Ekaterina G. Batotsyrenova^{1,2},
Larisa G. Kubarskaya¹, Anastasiya A. Bondarenko¹, Alisa V. Belskaya¹

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 St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
194100, Russian Federation, Saint-Petersburg, Litovskaya Str., 2

The efficacy of *Strongylocentrotus droebachiensis* gonad lyophilisate in combined poisoning with carbendazim and X-ray irradiation was assessed in rat biomodels. Two-week intragastric administration of the lyophilisate was shown to partially compensate for the changes caused by adverse factors, as the same time as exhibiting antioxidant, hemopoietic, and anabolic action.

Keywords: biological activity, antioxidants, hematopoiesis, sea urchin, carbendazim, X-ray irradiation

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. 388-00113-21-00 (code: 64.003.21.800).

For citation: Melnikova M.V., Shustov E.B., Batotsyrenova E.G., Kubarskaya L.G., Bondarenko A.A., Bel'skaya A.V. Efficacy of Lyophilisate of Sea Urchin *Strongylocentrotus droebachiensis* under the Influence of Adverse Factors. *Journal Biomed.* 2025;21(4):129–133. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-129-133>

Submitted 08.04.2025

Revised 01.11.2025

Published 10.12.2025

Введение

Зеленый морской еж (*Strongylocentrotus droebachiensis*) является распространенным промысловым видом иглокожих. Гонады морских ежей имеют значительный фармакологический потенциал, т.к. содержат уникальный набор биологически активных веществ (БАВ), таких как каротиноиды (β -каротин, эхиненон), фосфолипиды, полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, -6), незаменимые аминокислоты (глутаминовая, аспаргиновая кислоты, гистидин, лизин, треонин, фенилаланин, валин), пептиды (вителлогенин, актин, тубулин), макро- и микроэлементы (магний, калий, фосфор, цинк, медь, йод, хром) [1, 2]. Икру морских ежей рекомендуют для ускорения реабилитации после различных заболеваний, для профилактики сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, диабета, в качестве геропротекторного средства и многих других целей.

Целью исследования было изучение эффективности лиофилизата гонад *Strongylocentrotus droebachiensis* при комбинированном отравлении карбендазимом и рентгеновским облучением на крысах.

Материалы и методы

В исследовании были использованы аутбредные крысы-самцы массой 180–220 г, поступившие из НИЦ «Курчатовский институт» — питомник «Рапполово»

(Ленинградская обл.). Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с ГОСТ 33215-2014 и Рекомендациями ЕЭК № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (не-клинических) исследований». Протокол исследования был одобрен биоэтической комиссией ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Лабораторные животные были распределены на 3 группы по 10 особей: интактная; карбендазим + облучение; гонады морского ежа + карбендазим + облучение. Комбинированное отравление проводили путем внутрижелудочного зондового введения водного р-ра карбендазима (функцид «Комфорт КС», ООО «Листерра») в дозе 400 мг/кг ежедневно в течение 28 дней. Рентгеновское облучение животных осуществлялось на 7, 14 и 21-й день в дозе 20 сГр, на 28-й день – в дозе 80 сГр, суммарная фракционная доза составила 1,4 Гр [3]. Облучение проводили на установке «Многофункциональная передвижная рентгеновская установка» (ЗАО «ЭЛТЕХ-Мед»).

В настоящей работе был использован комплекс БАВ икры камчатского зеленого морского ежа *Strongylocentrotus droebachiensis*, полученный путем лиофилизации [1]. Фармакологическую коррекцию осуществляли с 15-го по 29-й день исследования путем ежедневного внутрижелудочного

введения дозы 1 мг/кг лиофилизата гонад морского ежа. В качестве носителя использовали подсолнечное масло.

В динамике оценивали показатели массы тела, кормо- и водопотребления лабораторных животных. Однократно на 30-й день исследования производили забор крови для определения гематологических показателей, устойчивости эритроцитарных мембран (ЭМ) к гемолизу [4], показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) [5].

Результаты исследований

Экспериментальная модель комбинированного неблагоприятного воздействия характеризовалась выраженным снижением лейкоцитов и ретикулоцитов, умеренным снижением прироста массы тела и потребления корма, активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионтрансферазы (ГТ), небольшим снижением потребления воды, уровня эритроцитов и гемоглобина, перекисной резистентности ЭМ.

Установлено, что лиофилизат гонад *Strongylocentrotus droebachiensis* способен

частично компенсировать изменения, вызванные карбендазимом и рентгеновским облучением. Исследуемый лиофилизат повышал потребление корма и воды, сниженное комбинированным отравлением. Показатель массы тела крыс к 4-й неделе исследования увеличился на 29% по отношению к группе Карбендазим + облучение. Введение лиофилизата икры морского ежа на фоне воздействия способствовало статистически значимому повышению уровня нейтрофилов на 69%, ретикулоцитов — на 51%, повышению лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов и повышению перекисной резистентности эритроцитов, но ниже уровня статистической достоверности, что характеризует частичное восстановление функционального состояния животных.

Достоверное повышение уровня восстановленного глутатиона на 12%, активности СОД на 47%, глутатионпероксидазы на 34%, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на 20%, на уровне тенденции повышение ГТ — демонстрирует антиоксидантную активность лиофилизата гонад *Strongylocentrotus droebachiensis* (рис.).

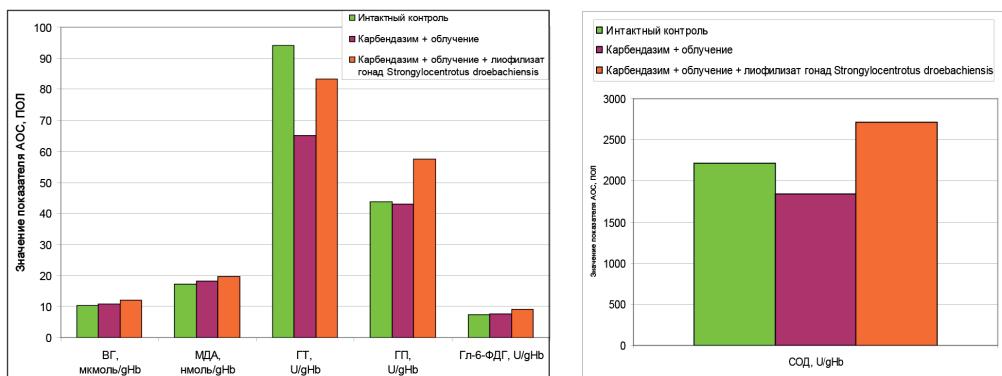


Рис. Влияние курсового введения лиофилизата гонад *Strongylocentrotus droebachiensis* на показатели ПОЛ и АОС лабораторных животных при комбинированном отравлении карбендазимом и рентгеновским облучением.

Fig. Effects of a course administration of a lyophilisate of *Strongylocentrotus droebachiensis* gonads on the indices of lipid peroxidation and antioxidant activity in laboratory animals following combined poisoning with carbendazim and X-ray irradiation.

Выводы

Эффективность применения лиофилизата гонад *Strongylocentrotus droebachiensis* проявляется антиоксидантным, гемопоэтическим

действием и, как следствие, вызывает неспецифическое повышение уровня резистентности организма при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Краснов К.А., Подольская Е.П., Гладчук А.С., Утсаль В.А., Гафт С.С., Краснова А.А., Кельциева О.А., Чумак Е.А., Яковенко Е.В., Иванов М.Б. Аналитические подходы к оценке качества лиофилизированной икры зеленого морского ежа. *Medline.ru*. 2019;20(2):336–348. [Krasnov K.A., Podol'skaya E.P., Gladchuk A.S., Utsal' V.A., Gaft S.S., Krasnova A.A., Kel'cjeva O.A., Chumak E.A., Yakovenko E.V., Ivanov M.B. Analiticheskie podkhody k ocenke kachestva liofilizirovannoj ikry zelenogo morskogo ezha] [Analytical approaches to assessing the quality of lyophilized green sea urchin caviar]. *Medline.ru*. 2019;20(2):336–348. (In Russian)].
2. Ковалев Н.Н., Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., Костецкий Э.Я., Беседнова Н.Н. *Морские ежи: биомедицинские аспекты практического применения*. Владивосток: Дальнаука, 2016:128. [Kovalev N.N., Kryzhanovskij S.P., Kuznecova T.A., Kosteckij E.Ya., Besednova N.N. *Morskie ezhii: biomedicinskie aspekty prakticheskogo primeneniya*] [Sea urchins: biomedical aspects of practical application]. Vladivostok: Dal'nauka Publ., 2016:128. (In Russian)].
3. Мельникова М.В., Шустов Е.Б., Бельская А.В., Бондаренко А.А., Шемаев М.Е., Мелехова А.С., Ватаева А.А., Мастерова К.В. Разработка биомедицинской модели сочетанного воздействия низких доз химического и электромагнитных факторов. *Системы контроля окружающей среды – 2022*. Севастополь: ИП Куликов А.С., 2022:132. [Melnikova M.V., Shustov E.B., Belskaya A.V., Bondarenko A.A., Shemaev M.E., Melekhova A.S., Vataeva A.A., Masterova K.V. Razrabotka biomeditsinskoy modeli sochetannogo vozdeystviya malykh doz khimicheskikh i elektromagnitnykh faktorov] [Development of a biomedical model of the combined effects of low doses of chemical and electromagnetic factors]. *Sistemy kontrolya okruzhayushchey sredy – 2022* [Environmental control systems – 2022]. 2022:132. (In Russian)].
4. Мельникова М.В., Шустов Е.Б., Кубарская Л.Г., Бельская А.В., Бондаренко А.А., Мелехова А.С., Подольская Е.П., Краснов К.А. Изучение влияния биологически активных веществ бурых водорослей на стойкость эритроцитарных мембран. *Биомедицина*. 2021;17(3E):151–155. [Melnikova M.V., Shustov E.B., Kubarskaya L.G., Belskaya A.V., Bondareko A.A., Melekhova A.S., Podolskaya E.P., Krasnov K.A. Izuchenije vliyaniya biologicheski aktivnykh veshchestv burykh vodorosley na stoykost eritroцитarnykh membran] [Effects of Biologically Active Substances from Brown Algae on the Resistance of Erythrocyte Membranes]. *Biomeditsina* [Journ al Biomed]. 2021;17(3E):151–155. (In Russian)].
5. Щепеткова К.М., Батоцыренова Е.Г., Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Кашурова В.А. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов в эритроцитах крыс при низкодозовом воздействии ацетатом ртути. *Педиатр*. 2022;13(2):25–34. [Shchepetkova K.M., Batotsyrenova E.G., Litvineko L.A., Ramenskaya N.P., Kashuro V.A. Antioxidentnaya sistema i perekisnoe okislenie lipidov v erytrocitakh krys pri nizkodozovom vozdejstvii acetatom rtuti] [Antioxidant system and lipid peroxidation in rat erythrocytes under low-dose exposure to mercury acetate] *Pediatr* [Pediatrician (St. Petersburg)]. 2022;13(2):25–34. (In Russian)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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.), Prof., Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна, д.б.н., доц., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Кубарская Лариса Георгиевна, к.б.н., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: larkub@yandex.ru

Бондаренко Анастасия Александровна, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: bondarenko-nastua@yandex.ru

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

Ekaterina G. Batotsyrenova, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health Care of Russia; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Larisa G. Kubarskaya, Cand. Sci. (Biol.), Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; e-mail: larkub@yandex.ru

Anastasiya A. Bondarenko, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; e-mail: bondarenko-nastua@yandex.ru

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ БИОФОРТИФИЦИРОВАННОЙ ОКРАШЕННОЙ ПШЕНИЦЫ КАК БЕЗОПАСНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ПРОДУКТОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Р.И. Нурасов*, В.В. Костенко, Н.Б. Баранова, М.Л. Пономарева

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

Главной целью исследования являлась оценка биологических эффектов цветнозерных сортов мягкой яровой пшеницы татарской селекции (Надира — фиолетовозерный, Хазинэ — желтозерный) на живые организмы с использованием моделей *in vitro* и *in vivo*, включая *Drosophila melanogaster*. Эксперименты продемонстрировали, что добавление экстрактов сортов Надира и Хазинэ в субстрат для личинок дрозофилы значимо повышало жизнеспособность: при добавлении экстракта сорта Надира в концентрации 10% средние значения выживаемости самок и самцов составили 60,5 и 59,5% против 40,25 и 39% в контроле ($p<0,0001$). Аналогично экстракт Хазинэ 10% показал 55 и 55,75% соответственно. Анализ методом ДНК-комет выявил снижение уровня окислительного повреждения ДНК на 20–25% при применении экстрактов, что коррелирует с высоким содержанием антиоцианов (Надира) и каротиноидов (Хазинэ). ПЦР-данные подтвердили снижение экспрессии провоспалительных генов (*Drosocin*, *Defensin*) в группах с добавлением зерна: уровень *Drosocin* снизился с 2,36 до 0,13 (Хазинэ 5%), *Defensin* — с 2,29 до 0,28 ($p<0,05$). Плодовитость дрозофилы увеличивалась на 18–27% при использовании 5% концентраций, а гибель на стадии куколки сократилась на 30–45% ($p<0,01$). Полученные результаты согласуются с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами биофлавоноидов, способствующими снижению риска хронических заболеваний. Исследование подтверждает перспективность применения цветнозерной пшеницы в производстве функциональных продуктов питания, соответствующих требованиям Доктрины продовольственной безопасности РФ. Разработка сортов с повышенным содержанием антиоцианов и каротиноидов, а также оптимизация технологий переработки (например, использование заквасок для сохранения пигментов) позволят расширить ассортимент здоровых продуктов, таких как хлеб, макаронные изделия и крупы, способствуя укреплению здоровья населения.

Ключевые слова: биофортification, антиоцианы, каротиноиды, функциональное питание, *Drosophila melanogaster*, геропротекция

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нурасов Р.И., Костенко В.В., Баранова Н.Б., Пономарева М.Л. Разработка новых подходов к оценке биофортифицированной окрашенной пшеницы как безопасного сырья для производства продуктов функционального питания. *Биомедицина*. 2025;21(4):134–137. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-134-137>

Поступила 02.04.2025

Принята после доработки 02.09.2025

Опубликована 10.12.2025

DEVELOPMENT OF NEW APPROACHES TO THE EVALUATION OF BIOFORTIFIED COLOURED WHEAT AS A SAFE RAW MATERIAL FOR FUNCTIONAL FOOD PRODUCTS

Rifat I. Nurasov*, Victoria V. Kostenko, Natalia B. Baranova, Mira L. Ponomareva

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

The main objective was to evaluate the biological effects of color-grain varieties of soft spring wheat of Tatar selection (Nadira – purple-grain, Khazine – yellow-grain) on living organisms using *in vitro* and *in vivo* models, including *Drosophila melanogaster*. The experiments demonstrated that addition of Nadir and Hazine extracts to the substrate for *Drosophila* larvae significantly increased viability. Thus, when Nadir extract was added at a concentration of 10%, the mean survival rates of females and males were, respectively, 60.5% and 59.5% compared to 40.25% and 39% in the control ($p<0.0001$). Similarly, when applying 10% Hazine extract, the levels of 55% and 55.75%, respectively, were recorded. DNA-comet assay revealed a 20–25% reduction in oxidative DNA damage with the extracts applied, which correlated with the high content of anthocyanins (Nadira) and carotenoids (Hazine). PCR data confirmed a decrease in the expression of pro-inflammatory genes (*Drosocin*, *Defensin*) in the grain supplemented groups: *Drosocin* levels decreased from 2.36 to 0.13 (Hazine 5%), *Defensin* from 2.29 to 0.28 ($p<0.05$). The *Drosophila* fecundity was increased by 18–27% using 5% concentrations, and pupal stage mortality was reduced by 30–45% ($p<0.01$). The results obtained are consistent with the antioxidant and anti-inflammatory properties of bioflavonoids, which are known to reduce the risk of chronic diseases. The study confirms the potential of using colored-grain wheat in the production of functional foods that meet the requirements of the Doctrine of Food Security of the Russian Federation. The development of varieties with increased content of anthocyanins and carotenoids, as well as optimization of processing technologies (e.g., the use of starter to preserve pigments) will extend the range of healthy products such as bread, pasta and cereals, contributing to the health of the population.

Keywords: biofortification, anthocyanins, carotenoids, functional food, *Drosophila melanogaster*, geroprotection

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

For citation: Nurasov R.I., Kostenko V.V., Baranova N.B., Ponomareva M.L. Development of New Approaches to the Evaluation of Biofortified Colored Wheat as a Safe Raw Material for Functional Food Products. *Journal Biomed.* 2025;21(4):134–137. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-134-137>

Submitted 02.04.2025

Revised 02.09.2025

Published 10.12.2025

Введение

Создание функциональных продуктов питания, обогащённых биологически активными соединениями, является ключевым направлением для укрепления продовольственной безопасности и здоровья населения [1]. Согласно Доктрине продовольственной безопасности РФ развитие селекции растений, ориентированной на повышение питательной ценности сор-

тов, способствует профилактике хронических заболеваний [2]. Цветнозерные сорта пшеницы, такие как фиолетовозерная Надира и желтозерная Хазинэ, содержат антоцианы и каротиноиды — соединения с доказанными антиоксидантными, противовоспалительными и геропротекторными свойствами [3, 4]. Однако их влияние на физиологические процессы *in vivo* остаётся малоизученным [5]. В качестве модельного

объекта выбрана *Drosophila melanogaster* — организм с коротким жизненным циклом и высокой чувствительностью к биоактивным компонентам, что позволяет оценить комплексное воздействие исследуемых экстрактов [6].

Цель работы — исследование биологических эффектов цветнозерных сортов мягкой яровой пшеницы татарской селекции (Надира, Хазинэ) на организм *D. melanogaster*, включая оценку антиоксидантной активности, влияния на выживаемость, плодовитость и экспрессию генов, связанных с воспалением.

Материалы и методы

Исследование проводилось на личинках *D. melanogaster* (линия Canton-S). В субстрат добавляли экстракт сортов Надира (1, 5, 10%) и Хазинэ (1, 5, 10%). Контрольная группа получала стандартный питательный состав.

Оценка жизнеспособности: анализ выживаемости имаго ($n=4$ повторности).

Метод ДНК-комет: выявление повреждений ДНК в клетках.

ПЦР в реальном времени: определение уровня экспрессии генов *Drosocin* и *Defensin* ($n=3$).

Статистика: двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и пост-тест Тьюки ($\alpha=0,05$).

Результаты и их обсуждение

Жизнеспособность: добавление 10% экстракта Надира увеличило выживаемость самок до 60,5% (контроль: 40,25%, $p<0,0001$), самцов — до 59,5% (контроль: 39%, $p<0,0001$). Для Хазинэ 10% показатели составили 55 и 55,75% соответственно. Выявлена дозозависимая корреляция между концентрацией биофлавоноидов и протекторным эффектом.

Антиоксидантная активность: метод ДНК-комет показал снижение окислитель-

ных повреждений ДНК на 20–25% в группах с Надира и Хазинэ, что связано с высоким содержанием антоцианов (до 277 мкг/г) и каротиноидов.

Плодовитость и развитие: при 5% концентрации Надира плодовитость увеличилась на 27% (149,3 яйца; контроль — 140,8 яйца), гибель куколок снизилась на 45% ($p<0,01$). Для Хазинэ 5% аналогичные тенденции составили 18 и 30%.

Противовоспалительный эффект: экспрессия *Drosocin* снизилась с 2,36 до 0,13 (Хазинэ 5%; $p<0,05$), *Defensin* — с 2,29 до 0,28, что подтверждает подавление противовоспалительных маркеров.

Полученные данные согласуются с исследованиями, демонстрирующими способность антоцианов нейтрализовать свободные радикалы и модулировать иммунный ответ. Эффективность Надира объясняется высокой концентрацией цианидин-3-глюкозида, а Хазинэ — каротиноидов, стабилизирующих клеточные мембранны.

Выходы

Цветнозерные сорта пшеницы Надира и Хазинэ проявляют выраженные антиоксидантные, противовоспалительные и гепропротекторные свойства, подтверждённые на модели *D. melanogaster*.

Оптимальные концентрации для применения — 5–10%, при которых достигается максимальное снижение окислительного стресса и повышение выживаемости.

Результаты обосновывают использование данных сортов в производстве функциональных продуктов (хлеб, макаронные изделия) для профилактики хронических заболеваний.

Селекция сортов с повышенным содержанием биофлавоноидов и оптимизация технологий переработки (например, ферментация) будут способствовать реализации стратегий здорового питания в рамках Доктрины продовольственной безопасности РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Алтухов А.И. Качество зерна пшеницы в РФ: тенденции и перспективы. *Агропромышленный комплекс*. 2022;4:12–18. [Altukhov A.I. Kachestvo zerna pshenitsy v RF: tendentsii i perspektivu [Quality of Wheat Grain in the Russian Federation: Trends and Prospects]. *Agropromyshlennyj kompleks [Agroindustrial Complex]*. 2022;4:12–18. (In Russian)].
- Доктрина продовольственной безопасности Российской Федерации (утверждена Указом Президента РФ от 21.01.2020 № 20). [Doktrina prodrovols'tvennoj bezopasnosti Rossijskoj Federatsii [Doctrine of Food Security of the Russian Federation] (utverzhdena Ukazom Prezidenta RF ot 21.01.2020 № 20) (Approved by Presidential Decree No. 20 of January 21, 2020)]. (In Russian)].
- Фотев Ю.В., Пивоваров В.Ф., Артемьева А.М. Концепция создания российской системы функциональных продуктов питания. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018;22(7):776–783. [Fotev Yu.V., Pivovarov V.F., Artem'eva A.M. Konseptsiya sozdaniya rossijskoj sistemy funkcional'nyh produktov pitanija [Concept of Creating a Russian System of Functional Food Products]. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selektsii [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]*. 2018;22(7):776–783. (In Russian)]. DOI: 10.18699/VJ18.421.
- Хлесткина Е.К., Усенко Н.И., Гордеева Е.И. Маркер-контролируемая селекция пшеницы с повышенным содержанием биофлавонOIDов. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(5):545–553. [Khlestkina E.K., Useenko N.I., Gordeeva E.I. Marker-kontroliruemaya selektsiya pshenitsy s povyshennym soderzhaniem bioflavonoidov [Marker-Assisted Breeding of Wheat with Increased Bioflavonoid Content]. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selektsii [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]*. 2017;21(5):545–553. (In Russian)]. DOI: 10.18699/VJ17.25-o.
- Cassidy A., Mukamal K.J., Liu L., Franz M., Eliassen A.H., Rimm E.B. Anthocyanin intake and cardiovascular health. *Am. J. of Clinical Nutrition*. 2011;93(2):338–347. DOI: 10.3945/ajcn.110.006486.
- Ficco D.B.M., De Simone V., Coleccchia S.A., Pecorella I., Platani C., Nigro F. Coloured wheat: a *Cereal Science*. 2014;60(2):367–373. DOI: 10.1016/j.cjs.2014.05.007.
- Khlestkina E.K., Tereshchenko O.Y., Salina E.A. Anthocyanin biosynthesis genes as markers for wheat breeding. *Plant Breeding*. 2015;134(3):323–329. DOI: 10.1111/pbr.12256.
- Lila M.A. Anthocyanins and human health: an *in vitro* investigative approach. *J. of Biomedicine and Biotechnology*. 2004;5:306–313. DOI: 10.1155/S11107243040401X.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Нурасов Рифат Исмандиярович*, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;

e-mail: rifat.nurasov99@gmail.com

Rifat I. Nursov*, Kazan (Volga Region) Federal University;

e-mail: rifat.nurasov99@gmail.com

Костенко Виктория Викторовна, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;

e-mail: vkostenko1@gmail.com

Viktoria V. Kostenko, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Kazan (Volga Region) Federal University;

e-mail: vkostenko1@gmail.com

Баранова Наталья Борисовна, к.б.н., доц., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;

e-mail: natalja-b@yandex.ru

Natalia B. Baranova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Kazan (Volga Region) Federal University;

e-mail: natalja-b@yandex.ru

Пономарева Мира Леонидовна, д.б.н., проф., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»;

e-mail: MLPonomareva@kpfu.ru

Mira L. Ponomareva, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Kazan (Volga Region) Federal University;

e-mail: MLPonomareva@kpfu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА TRPV1-КАНАЛОВ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЫШЕЙ ICR НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

В.М. Павлов^{1,2,*}, А.Ю. Федотова^{1,2}, Я.А. Андреев³, И.А. Дьяченко^{1,2}

¹ Филиал ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии

им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН

142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, пр-т Науки, 6

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

³ ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии

им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН

117997, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Депрессивные и тревожные расстройства являются одними из наиболее распространенных психических расстройств в мире. Важнейшим фактором, приводящим к развитию психических расстройств, является хронический стресс. Известно, что каналы TRPV1 в центральной нервной системе участвуют в нейрональной пластичности и могут быть одним из звеньев развития тревожных и депрессивных состояний. В рамках исследования мы использовали селективный блокатор данного канала APHC3, при введении которого наблюдалось уменьшение тревожности и страха у животных на модели острого стресса. Данное исследование выявило новые подходы воздействия на развитие психических расстройств при воздействии хронического стресса на организм.

Ключевые слова: TRPV1, APHC3, хронический стресс, масса тела, мыши ICR, *in vivo*
Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: данная работа финансировалась за счет средств бюджета лаборатории биологических испытаний Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.

Для цитирования: Павлов В.М., Федотова А.Ю., Андреев Я.А., Дьяченко И.А. Влияние ингибитора TRPV1-каналов на физиологические показатели мышей ICR на фоне хронического стресса. *Биомедцина*. 2025;21(4):138–142. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-138-142>

Поступила 03.04.2025

Принята после доработки 10.10.2025

Опубликована 10.12.2025

EFFECT OF TRPV1 CHANNEL INHIBITOR ON PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF ICR MICE UNDER CHRONIC STRESS

Vladimir M. Pavlov^{1,2,*}, Anastasia Yu. Fedotova^{1,2}, Yaroslav A. Andreev³, Igor A. Dyachenko^{1,2}

¹ Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry
of the Russian Academy of Sciences

142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 6

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

³ Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences
117997, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya Str., 16/10

Depression and anxiety disorders are among the most common psychiatric problems worldwide. The most important factor leading to the development of psychiatric disorders is chronic stress. TRPV1 channels in the central nervous system are known to be involved in neuronal plasticity and may be one of the links in the development of anxiety and depressive states. In our study, we used a selective blocker of this channel – APHC3, whose administration resulted in a reduction of anxiety and fear in animals in a model of acute stress. We have identified possible pathways for the development of psychiatric disorders when the body is exposed to chronic stress.

Keywords: TRPV1, APHC3, chronic stress, body weight, ICR mice, *in vivo*

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

Funding: this work was funded from the budget of the Laboratory of Biological Tests of the Branch of She-myakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences.

For citation: Pavlov V.M., Fedotova A.Yu., Andreev Ya.A., Dyachenko I.A. Effect of TRPV1 Channel Inhibitor on Physiological Parameters of ICR Mice under Chronic Stress. *Journal Biomed.* 2025;21(4): 138–142. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-138-142>

Submitted 03.04.2025

Revised 10.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

В настоящее время психические расстройства являются одним из самых распространенных патологических состояний, затрагивающих до 12% населения планеты. Самыми распространенными психическими расстройствами являются тревожное расстройство и депрессивное расстройство. Один из факторов, приводящих к развитию данных состояний, — хронический стресс [9]. Хронический стресс — это длительное состояние, которое, как известно, связано с неадаптивной реакцией, предполагающей вредное воздействие на механизмы организма. Недостаток понимания точных нейробиологических механизмов развития и течения данных заболеваний усложняет поиск новых эффективных лекарств [8].

В настоящее время имеются данные об участии TRPV1-каналов в формировании стресса. Так, при изучении ингибиторов данных каналов на моделях острого стресса было обнаружено снижение тревожного поведения у животных. TRPV1 (транзиентный потенциал ваниллоидного типа 1) — это каналы, принадлежащие к се-

мейству трансмембранных ионных каналов, реагирующих на различные физические и химические стимулы, включая высокую температуру, низкий pH, а также экзо- и эндогенные регуляторы активности [1]. Этот канал широко распространен в нервной системе, присутствует в ганглиях спинного мозга, в нейронах гиппокампа, гипоталамуса и других областей ЦНС [7].

Мы изучали влияние пептидного ингибитора TRPV1-каналов на физиологические параметры животных при воздействии на них хронического стресса. В качестве блокатора каналов животным вводился пептид APHC3, антагонист TRPV1-каналов. Ранее было показано, что введение этого пептида оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие на моделях острой и хронической боли, а также анксиолитическую активность на моделях острого стресса [3, 6, 10]. Изначально пептид APHC3 был выделен из морской анемоны *Heteractis crispa* [5], в исследованиях использовали его рекомбинантный аналог. Следует отметить, что в клеточной модели болезни Паркинсона *in vitro* у данного

пептида наблюдалась нейропротективная активность [6].

Материалы и методы

В исследованиях использован пептид АРНС3, который был получен путем гетерогенной экспрессии в *E. coli* [4].

Исследование проведено на базе лаборатории биологических испытаний Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. В основе дизайна исследования лежали рекомендации Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2]. Для проведения исследования было взято 30 самцов белых половозрелых мышей аутбредной линии ICR, статуса SPF, массой 30–40 г, в возрасте 7–8 недель (НПП «Питомник лабораторных животных ФИБХ РАН, Московская обл.»), животные размещались по 1 особи в поликарбонатные клетки (Тип-II, 267×207×140 мм (ДхШ×В)).

Животных разделили на три группы по 10 животных. Животные группы 1 были интактной группой, животные группы 2 получали физ. р-р (0,9% NaCl, «Обновление», Россия), а животные группы 3 — АРНС3 в дозе 0,01 мг/кг. Всем группам животных тестируемые препараты вводились интраназально в объеме 1 мл/кг за 30 мин до воздействия нового стрессора.

Животные подвергались воздействию различных малоинтенсивных стрессорных факторов в течение 4-х недель, кроме интактной. Сами стрессоры и их комбинация представляли из себя: лишение воды на 12 ч, лишение пищи на 12 ч, содержание в течение 24 ч на мокром подстиле, содержание в течение 24 ч без подстила, наклон клетки на 45° в течение 24 ч, изменение цикла день/ночь и содержание с крысиными экскрементами в течение 24 ч. Лишение воды и пищи проводили в период ночной активности животных (2000–800). Каждому стрессору животных подвергали ежедневно, повторение одного и того же фактора более одного раза

в течение 3 сут избегали для обеспечения неопределенности у животных.

В качестве физиологических тестов использовали оценку изменения массы тела, тест предпочтения фруктозы.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе GraphPad Prism 6.0 (“GraphPad Software”). Применили параметрический тест one-way ANOVA с последующим критерием сравнения Tukey.

Результаты и их обсуждение

В результате исследований было обнаружено, что при воздействии стрессоров в данной комбинации у животных модельной группы на 14-й день наблюдаются достоверные отличия физиологических показателей относительно интактной группы (на ~7% по массе тела и ~36% по потреблению фруктозы). Это указывает на то, что к 14-му дню исследования у животных происходит значительное изменение физиологических показателей, которое может указывать на формирование депрессивно- и тревожноподобных состояний, т.к. одним из явных показателей развития данных состояний является развитие ангедонии у животных, что проявляется в потере интереса к подслащенной воде и потреблению корма.

В то же время при интраназальном введении блокатора TRPV1-каналов к 14-му дню исследования не замечено достоверных отличий от интактной группы. Наблюдалась незначительная тенденция к уменьшению массы тела и потреблению фруктозы относительно интактной группы. Но уже к 21-му дню все показатели нормализуются и в среднем соизмеримы с интактной группой, имеются статистически достоверные отличия от модельной группы. К 28-му дню показатели находились на том же уровне, что у животных контрольной группы, а по потреблению фруктозы наблюдалось незначительное повышение показателя (на ~11%). При сравнении с модельной группой животные, получавшие

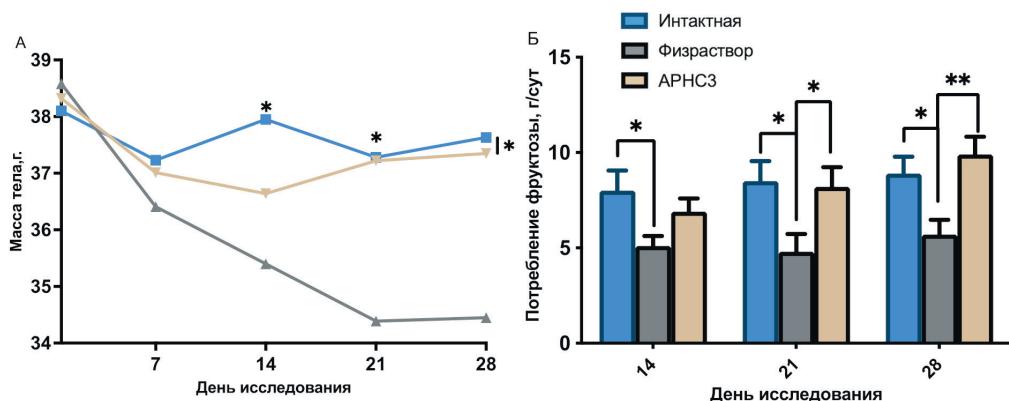


Рис. Влияние курсового введения лиофилизата гонад *Strongylocentrotus droebachiensis* на показатели ПОЛ и АОС лабораторных животных при комбинированном отравлении карбендазимом и рентгеновским облучением.

Fig. Effects of a course administration of a lyophilisate of *Strongylocentrotus droebachiensis* gonads on the indices of lipid peroxidation and antioxidant activity in laboratory animals following combined poisoning with carbendazim and X-ray irradiation.

интраназально пептид APHC3, демонстрировали улучшения в показателях, которые могли бы указывать на депрессивно- и тревожнно-подобное состояния у животных (рис.).

Выходы

Таким образом, TRPV1-каналы играют важную роль в развитии депрессивно- и тревожнно-подобных состояний при воздействии хронического стресса на организм. Следовательно, помимо известной но-

цицептивной и воспалительной активности, данные каналы участвуют в формировании психических расстройств и могут быть использованы как одна из мишеней для купирования или профилактики данных состояний. При ингибировании TRPV1-канала с помощью пептидного ингибитора APHC3 у животных не наблюдаются физиологические изменения с формированием тяжелых симптомов психических расстройств при воздействии стрессовых факторов, в т.ч. и такого показательного, как ангедония.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Гладких И.Н. и др. Ионный канал TRPV1: структурные особенности, модуляторы активности, терапевтический потенциал. *Успехи биологической химии*. 2021;61:107–154. [Gladkikh I.N., et al. Ionnyj kanal TRPV1: strukturnye osobennosti, modulyatory aktivnosti, terapevicheskiy potencial [TRPV1 ion channel: structural features, activity modulators, therapeutic potential]. *Uspekhi biologicheskoy himii [Advances in biological Chemistry]*. 2021;61:107–154. (In Russian)].
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова и др. М.: Гриф и К., 2012:213. [*Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekars-tvennyh sredstv* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines]. Ed. by A.N. Mironov, et al. Moscow: Grif and K. Publ., 2012:213. (In Russian)].
- Andreev Ya.A., et al. Polypeptide modulators of TRPV1 produce analgesia without hyperthermia. *Marine drugs*. 2013;11–12:5100–5115. DOI: 10.3390/ md11125100.
- Esipov R.S., et al. Pilot production of the recombinant peptide toxin of *Heteractis crispa* as a potential analgesic by intein-mediated technology. *Protein expression and purification*. 2018;145:71–76. DOI: 10.1016/j.pep.2017.12.011.
- Kozlov S.A., et al. New polypeptide components from the *Heteractis crispa* sea anemone with analgesic activity. *Russian J. of Bioorganic Chemistry*. 2009;35:711–719. DOI: 10.1134/s1068162009060065.
- Logashina Yu.A., et al. Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of TRPV1 Polypeptide Modulator APHC3 in Models of Osteo- and Rheumatoid Art-

- thritis. *Marine drugs.* 2021;19(1):39. DOI: 10.3390/med19010039.
7. Martins D., et al. “Hotheaded”: the role OF TRPV1 in brain functions. *Neuropharmacology.* 2014;85:151–157. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.034.
8. McEwen B.S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.).* 2017;1:2470547017692328. DOI: 10.1177/2470547017692328.
9. *Mental disorders.* World Health Organization, 2022.
10. Pavlov V.M., et al. The Study of TRPV1 Channels of the Central Nervous System and Their Effect on Anxiety in ICR Mice. *Dokl. Biochemistry and Biophysics.* 2024;518(1):372–375. DOI: 10.1134/S1607672924600325.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Павлов Владимир Михайлович*, Филиал ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: v.m.pavlov29@gmail.com

Федотова Анастасия Юрьевна, Филиал ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: anastasiafedotova18@gmail.com

Андреев Ярослав Алексеевич, ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН;

e-mail: aya@ibch.ru

Дьяченко Игорь Александрович, Филиал ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»;

e-mail: dyachenko@bibch.ru

Vladimir M. Pavlov*, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIOOTECH);

e-mail: v.m.pavlov29@gmail.com

Anastasia Yu. Fedotova, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIOOTECH);

e-mail: anastasiafedotova18@gmail.com

Yaroslav A. Andreev, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences;

e-mail: aya@ibch.ru

Igor A. Dyachenko, Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIOOTECH);

e-mail: dyachenko@bibch.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-143-147>



ПАССИВНОЕ ИЗБЕГАНИЕ У ВЗРОСЛЫХ И СТАРЕЮЩИХ САМЦОВ МЫШЕЙ C57BL/6 ПОСЛЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ α-СИНУКЛЕИНА

О.А. Соловьева*, Н.П. Михайлова, М.А. Грудень, В.В. Шерстнев, З.И. Сторожева

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных
и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

Сравнивали влияние растворов конформаций а-синуклеина (мономеров, олигомеров, фибрилл) при моно- и комбинированном интраназальном введении на протяжении 14 дней на условную реакцию пассивного избегания у взрослых (3–7 мес.) и стареющих (10–13 мес.) самцов мышей линии C57BL/6. Обнаружено, что у стареющих мышей, которым вводили раствор фибрилл и олигомеров а-синуклеина, по сравнению с контролем было снижено латентное время перехода в темный отсек при обучении ($p<0.05$). Ни у одной из экспериментальных групп не было выявлено нарушений долговременной памяти спустя 24 ч после обучения. Полученные данные могут быть использованы при моделировании нейродегенеративных заболеваний человека на животных.

Ключевые слова: синуклеинопатии, альфа-синуклеин, условная реакция пассивного избегания, моделирование, мыши

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соловьева О.А., Михайлова Н.П., Грудень М.А., Шерстнев В.В., Сторожева З.И. Пассивное избегание у взрослых и стареющих самцов мышей C57BL/6 после интраназального введения а-синуклеина. *Биомедицина*. 2025;21(4):143–147. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-143-147>

Поступила 11.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

PASSIVE AVOIDANCE IN ADULT AND MIDDLE-AGED MALE C57BL/6 MICE AFTER INTRANASAL α-SYNUCLEIN ADMINISTRATION

Olga A. Solovieva*, Nataliya P. Mikhaylova, Marina A. Gruden,
Vladimir V. Sherstnev, Zinaida I. Storozheva

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

A comparative study of the effects of α-synuclein species (monomers, oligomers or fibrils alone or in combination) administered intranasally for 14 days on passive avoidance in adult (3–7 months) and middle-aged (10–13 months) male C57BL/6 mice was conducted. Middle-aged mice treated with a solution of α-synuclein fibrils and oligomers were found to have a reduced latency to entry in the dark compartment during acquisition phase compared to controls ($p<0.05$). None of the experimental groups showed any impairment in long-term memory 24 h after training. The data obtained can be used in modeling human neurodegenerative diseases in animals.

Keywords: synucleopathies, alpha-synuclein, conditioned passive avoidance, modeling, mice

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

For citation: Solovieva O.A., Mikhaylova N.P., Gruden M.A., Sherstnev V.V., Storozheva Z.I. Passive Avoidance in Adult and Middle-Aged Male C57BL/6 Mice after Intranasal α -Synuclein Administration. *Journal Biomed.* 2025;21(4):143–147. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-143-147>

Submitted 11.04.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Одним из условий создания модели болезни человека является использование агента, связь которого с заболеванием убедительно показана. Нарушение экспрессии и фолдинга α -синуклеина (AC) с накоплением целого спектра его измененных конформаций является одним из звеньев молекулярного патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, Альцгеймера, деменции с тельцами Леви) [3, 5], различающихся клиническими, морфологическими и генетическими особенностями. Вместе с тем о действии отдельных форм AC на поведение индивидов известно недостаточно, в т.ч. не оценены эффекты совместного введения.

Цель работы — сравнить влияние растворов конформаций AC при моно- и комбинированном введении на условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) у взрослых и стареющих самцов мышей линии C57BL/6.

Материалы и методы

Исследование проведено на взрослых (3–7 мес., массой 19–31 г) и стареющих (10–13 мес., массой 24–33 г) самцах конвенциональных мышей линии C57BL/6 ($n=241$, питомник «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская обл.). Все манипуляции с животными проводили с соблюдением требований биоэтики (Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/EU от 22.09.2010, протокол биоэтической

комиссии ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина»). Случайно распределенным по 11 группам животным интраназально вводили либо физ. р-р (0,9% NaCl, 8 мкл), либо р-ры мономеров (ACм), олигомеров (ACo) и фибрилл AC (ACф) в течение 14 дней в дозировке 15 мкг в 8 мкл физ. р-ра попаременно в каждую ноздрю при моновведении, в дозировке 7,5 мкг в 4 мкл одновременно в каждую ноздрю при комбинированном введении (ACоф, ACмо) [1, 4]. УРПИ формировали в установке PACS-30 Shuttle Box v.3.13 (“Columbus Instruments”, США), нанося электрокожное раздражение (0,6 mA, 3 с) лап и хвоста (не более двух попыток). Тест проводили через 24 ч после обучения (раздражение не наносили). Максимальная длительность попыток составила 180 с (обучение) и 300 с (тест). Регистрировали латентное время перехода в темный отсек при обучении (ЛВ-О) и в teste (ЛВ-Т) [1]. Для анализа данных использовали пакет SPSS Statistics 22.0 (“SPSS Inc.”, США). Оценивали соответствие распределений выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка, проверку на однородность дисперсий проводили с помощью критерия Левена. Используя метод к-средних, каждую из совокупностей взрослых и стареющих мышей делили на две части по ЛВ-О. Доли мышей с высокими и низкими значениями ЛВ-О в разных группах мышей сравнивали с помощью χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Поскольку не были выполнены условия для применения параметрических

тестов, для сравнения количественных показателей в несвязанных выборках использовали критерии Крускала — Уоллиса (H) и Манна — Уитни (U), применяя поправку на множественные сравнения Бенджамина — Хохберга (указано скорректированное значение p). Данные в таблице представлены как доли животных с высокими («1») и низкими («2») значениями ЛВ-О, а также медианы (нижний; верхний квартили) ЛВ-О и ЛВ-Т. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

ЛВ-О было связано с фактором вещества у стареющих мышей ($H=12,880$ (5); $p=0,025$), но не у взрослых ($H=3,889$ (4); $p=0,421$). Так, мыши, которым вводили комбинацию фибрилл и олигомеров АС, быстрее контрольных животных переходили в темный отсек ($U, Z=-2,949$; p скорр.=0,045). Между остальными группами различия были статистически не значимыми. Среди взрослых и стареющих мышей были идентифицированы подгруппы животных с относительно высокими и низкими значениями ЛВ-О. Доли животных с высокими значениями различались между группами стареющих (χ^2 (5)=15,913; $p=0,007$), но не взрослых мышей (χ^2 (4)=1,971; $p=0,741$). Среди мышей в возрасте 10–13 мес. с моно- и комби-

нированным введением фибрилл АС ($n=53$) была снижена доля животных с высокими значениями ЛВ-О по сравнению с остальными мышами того же возраста (точный критерий Фишера, $p=0,001$). ЛВ-Т не различалось ни между взрослыми ($H=4,969$ (4); $p=0,29$), ни между стареющими мышами ($H=5,232$ (5); $p=0,388$) (табл.).

Обнаружено нами снижение ЛВ-О у стареющих мышей после введения комбинаций, содержащих фибриллы АС, может быть связано с их способностью вызывать повышение двигательной активности, которую рассматривают как проявление компенсаторных механизмов [2]. Вместе с тем, оно может быть связано с тревогой, разные формы которой диагностируют у 22–67% пациентов с синуклеинопатиями. В этом случае возможный механизм может быть опосредован накоплением фибриллярных включений АС в амигдале [6].

Заключение

У стареющих, но не взрослых, мышей хроническое введение фибрилл АС или фибрилл в комбинации с олигомерами АС (в отличие от других комбинаций) приводит к сокращению числа животных с относительно высоким латентным временем перехода в темный отсек при формировании УРПИ, не вызывая нарушения долго-

Таблица. Доли животных с низким и высоким латентным временем перехода в темный отсек при обучении, а также латентное время перехода мышей в темный отсек при обучении и в teste

Table. Proportions of animals with low and high latency to enter the dark compartment during training, as well as the latency to enter the dark compartment in mice during training and testing

Группа	Взрослые				Стареющие			
	1(n)	2(n)	ЛВ-О, с	ЛВ-Т, с	1(n)	2(n)	ЛВ-О, с	ЛВ-Т, с
ACm	2	4	41 (32; 87)	300 (65; 300)	7	16	43 (19; 103)	300 (90; 300)
ACo	3	21	27 (15; 40)	262 (36; 300)	5	19	25 (12; 76)	238 (102; 300)
ACф	2	7	19 (6; 65)	53 (34; 300)	1	36	27 (15; 45)	180 (58; 300)
ACоф	1	8	23 (13; 41)	300 (300; 300)	0	17	14 (7; 38)	180 (64; 300)
ACмо	0	0	-	-	5	11	30 (21; 106)	274 (186; 300)
NaCl	5	19	30 (11; 58)	294 (129; 300)	7	45	35 (21; 76)	300 (124; 300)
n	13	59	72	72	25	144	169	169

временной памяти о болевом раздражении. Полученные данные могут быть использованы при воспроизведении симптомов и изучении механизмов (в т.ч., компенса-

торных) развития нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением экспрессии или фолдинга АС, на животных моделях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Соловьев О.А., Грудень М.А., Калинин И.А., Ратмиров А.М., Шерстнев В.В. Влияние композиционной смеси нативной и олигомерной форм белка α -синуклеина при интраназальном введении на поведение стареющих мышей. *Патогенез*. 2018;16(4):51–57. [Solovieva O.A., Gruden M.A., Kalinin I.A., Ratmirov A.M., Sherstnev V.V. Vliyanie kompozicionnoj smesi nativnoj i oligomernoj form belka α -sinukleina pri intranazal'nom vvedenii na povedenie stareyushchih myshej] [Effect of a composite mixture of native and oligomeric forms of the α -synuclein protein upon intranasal administration on aging mouse behavior]. *Pathogenesis*. 2018;16(4):51–57. (In Russian)]. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.51-57.
2. Alwani A., Maziarz K., Burda G., Jankowska-Kieltyka M., Roman A., Lysczarz G., Er S., Barut J., Barczyk-Woźnicka O., Pyza E., Kreiner G., Nalepa I., Chmielarz P. Investigating the potential effects of α -synuclein aggregation on susceptibility to chronic stress in a mouse Parkinson's disease model. *Pharmacological Reports*. 2023;75(6):1474–1487. DOI: 10.1007/s43440-023-00530-z.
3. Carta A.R., Boi L., Pisanu A., Palmas M.F., Carboni E., De Simone A. Advances in modelling alpha-synuclein-induced Parkinson's diseases in rodents: Virus-based models versus inoculation of exogenous preformed toxic species. *J. of Neuroscience Methods*. 2020;338:108685. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108685.
4. Gruden M.A., Davidova T.V., Yanamanda K., Kucheryanu V.G., Morozova-Roche L.A., Sherstnev V.V., Sewell R.D. Nasal inoculation with α -synuclein aggregates evokes rigidity, locomotor deficits and immunity to such misfolded species as well as dopamine. *Behavioural Brain Research*. 2013;15(243):205–212. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.01.011.
5. Hasegawa M., Nonaka T., Masuda-Suzukake M. α -Synuclein: experimental pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(9):a024273. DOI: 10.1101/cshperspect.a024273.
6. Lai T.T., Gericke B., Feja M., Conoscenti M., Zelikovsky M., Richter F. Anxiety in synucleinopathies: neuronal circuitry, underlying pathomechanisms and current therapeutic strategies. *NPJ Parkinsons Disease*. 2023;22:9(1):97. DOI: 10.1038/s41531-023-00547-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Соловьева Ольга Александровна*, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: solovieva_oa@academpharm.ru

Olga A. Solovieva*, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: solovieva_oa@academpharm.ru

Михайлова Наталия Павловна, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: mikhajlova_np@academpharm.ru

Nataliya P. Mikhaylova, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: mikhajlova_np@academpharm.ru

Грудень Марина Алексеевна, к.х.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: gruden_ma@academpharm.ru

Marina A. Gruden, Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: gruden_ma@academpharm.ru

Шерстнев Владимир Вячеславович, д.м.н.,
проф., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: sherstnev_vv@academpharm.ru

Сторожева Зинаида Ивановна, д.б.н., ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: storozheva_zi@academpharm.ru

Vladimir V. Sherstnev, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Federal Research Center for Innovator and Emerging
Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: sherstnev_vv@academpharm.ru

Zinaida I. Storozheva, Dr. Sci. (Biol.), Federal
Research Center for Innovator and Emerging
Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: storozheva_zi@academpharm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КИСЛОРОДНО-ГЕЛИЕВОЙ СМЕСИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Холина^{1,2}

¹ Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, пр-т Науки, 3

² Филиал ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино, пр-т Науки, 6

Ишемический инсульт остается одной из основных причин инвалидности, что требует поиска новых методов профилактики. В данном исследовании изучалась эффективность гипероксической кислородно-гелиевой смеси в предотвращении повреждений головного мозга при ишемии у крыс линии Sprague Dawley. Оценивались газовый состав крови, концентрация 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, а также функциональные показатели. Результаты показали, что кислородно-гелиевая смесь обладает выраженным протективным действием при ишемическом инсульте, улучшая оксигенацию тканей и снижая неврологический дефицит.

Ключевые слова: ишемический инсульт, профилактика, крысы, кислород, гелий, дыхательная смесь

Конфликт интересов: автор заявила об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Холина А.В. Перспективы использования кислородно-гелиевой смеси для профилактики и восстановления функций после ишемии головного мозга. *Биомедицина*. 2025;21(4):148–152.
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-148-152>

Поступила 03.04.2025

Принята после доработки 10.10.2025

Опубликована 10.12.2025

PROSPECTS FOR USING OXYGEN-HELIUM MIXTURES FOR PREVENTION AND RESTORATION OF FUNCTIONS AFTER CEREBRAL ISCHEMIA

Arina V. Kholina^{1,2}

¹ Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 3

² Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute
of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Nauki Ave., 6

Ischemic stroke remains one of the main causes of disability, which requires the search for improved methods of its prevention. In this study, the effectiveness of a hyperoxic oxygen–helium mixture in preventing brain damage during ischemia in Sprague Dawley rats was studied. The blood gas composition, the concentration of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes, and functional indices were assessed. The results showed that oxygen–helium mixtures exhibit a pronounced protective effect in ischemic stroke, improving tissue oxygenation and reducing neurological deficit.

Keywords: ischemic stroke, prevention, rats, oxygen, helium, breathing mixture

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Kholina A.V. Prospects for Using Oxygen–Helium Mixtures for Prevention and Restoration of Functions after Cerebral Ischemia. *Journal Biomed.* 2025;21(4):148–152. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-148-152>

Submitted 03.04.2025

Revised 10.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Ежегодно в мире регистрируется 9,6 млн случаев инсульта, число которых растет на фоне старения населения [4]. Из всего числа инсультов 85% составляют ишемические инсульты. Примерно 3,3 чел. из каждых 10 тыс. становятся инвалидами, что делает это заболевание основной причиной инвалидности [1, 3]. На сегодняшний день методами профилактики ишемических инсультов считают контроль артериального давления, применение антикоагулянтов, статинов и антиагрегантов. В крайних случаях прибегают к хирургическим манипуляциям, таким как каротидная эндартерэктомия. Однако эти подходы не всегда обеспечивают достаточную защиту от гипоксии и окислительного стресса, которые играют ключевую роль в повреждении тканей головного мозга при ишемии. Следовательно, новый поиск безопасных и эффективных методов профилактики развития ишемического инсульта является актуальной задачей. Одним из многообещающих методов является применение гипероксической кислородно-гелиевой смеси. Эта смесь уникальна тем, что в ней содержится большое количество кислорода, помогающего компенсировать его недостаток в тканях, и гелий, который имеет низкую плотность и легко проникает в ткани, улучшая тем самым доставку кислорода [2]. Гелий также обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, что делает его особенно полезным для лечения гипоксии и уменьшения повреждений тканей при ишемии.

Цель работы — оценка эффективности гипероксической кислородно-гелиевой смеси (КГС) в профилактике повреждений головного мозга при ишемическом инсульте.

Материалы и методы

Чтобы оценить способность дыхательной смеси кислорода и гелия предотвращать повреждение тканей головного мозга в условиях ишемического инсульта, были использованы самцы крыс линии Sprague Dawley в возрасте 9–10 недель. Животные были получены из НПП Питомника лабораторных животных ФИБХ РАН (Московская обл.). Животные содержались в виварии барьерного типа с автоматической сменой светового режима 12/12. Режим вентилирования — 12-кратный обмен воздуха в течение часа. Стандарты содержания животных основывались на положениях, изложенных в Директиве 2010/63/EU, которая регулирует защиту животных, используемых в научных целях. Животные были поделены на две группы по 8 животных: группа 1 — контрольная (животные без предварительной профилактики), группа 2 — экспериментальная (животные с предварительной профилактикой и последующим моделированием ишемии).

У животных в экспериментальной группе до и после проведения первой и последней ингаляции проводили анализ газового состава капиллярной крови (сатурацию, напряжение кислорода и углекислого газа) с помощью портативного автоматического газового анализатора ABL90 FLEX. Также

дополнительно оценивали сродство гемоглобина к кислороду путем измерения концентрации 2,3-дифосфорглициерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ЯМР-спектрометре Avance III фирмы “Bruker” (Германия). Через сутки после последней ингаляции у всех животных в бодрствующем состоянии моделировали ишемический инсульт путем купирования сонной артерии головного мозга. Еще через сутки после ишемического инсульта у животных оценивали температуру через 3 и 24 ч, на вторые сутки и через 7 дней. В эти же временные точки у животных оценивали функциональную активность: измеряли силу хвата в тесте Grip Strength и способность удерживаться на стержне на Rota-Rod.

Результаты исследований

После двухнедельных ежедневных ингаляций дыхательной смесью кислорода с гелием равновесие напряжений CO_2 и O_2 изменялось только сразу после ингаляций. После первой и последней ингаляции $p\text{CO}_2$ уменьшился на 22%. Напряжение кислорода, в свою очередь, после первого применения увеличилось на 84%, после последней ингаляции — на 40%. Важно отметить, что разница между значениями до первой и последней ингаляции составила 20% (с 36,0 до 43,3 mmHg).

Показатель насыщения крови кислородом — сатурация ($s\text{O}_2$) — находился в измененном состоянии на протяжении всего периода ингаляций, об этом свидетельствуют статистически значимые отличия между регистрируемыми показателями до ингаляций на 1-й и 14-й день. Первоначально $s\text{O}_2$ была в среднем на уровне 42,4%. Сразу после первого применения показатель достиг 90,3%. Перед последней ингаляцией $s\text{O}_2$ в капиллярной крови животных составляла 61,1% (статистически значимое изменение по сравнению с показателями до примене-

ния дыхательной смеси), а сразу после последнего применения сатурация равнялась 89,1%.

Для метаболической оценки эритроцитов при помощи ЯМР-спектрометра была измерена концентрация 2,3-ДФГ. Двухнедельная ингаляция гипероксической кислородно-гелиевой смесью позволяет адаптировать организм животных на молекулярном уровне и увеличивает сродство уже сразу после первого применения. После первой ингаляции концентрация уменьшилась на 14% (рис. 1). В среднем у животных была снижена концентрация 2,3-ДФГ в эритроцитах, однако значения статистически значимо не отличались между собой.

После того как у контрольных животных произошла ишемия головного мозга, температура тела упала через 3 ч и оставалась низкой в течение суток (рис. 2A). Только через 2 дня температура вернулась к нормальным показателям. Стоит отметить, что у животных, которым заранее провели профилактику КГС, температура тела восстановилась уже через 24 ч и оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения.

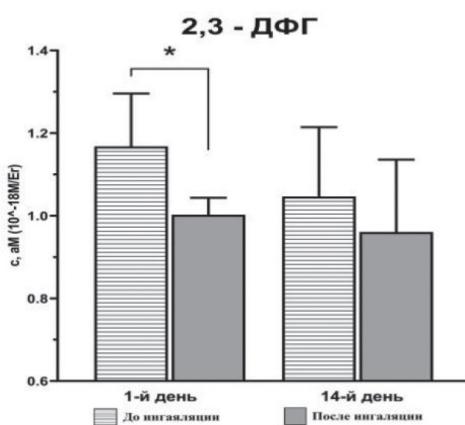


Рис. 1. Влияние кислородно-гелиевой смеси на концентрацию 2,3-дифосфорглициерата в эритроцитах.

Fig. 1. Effect of oxygen–helium mixture on the concentration of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes.

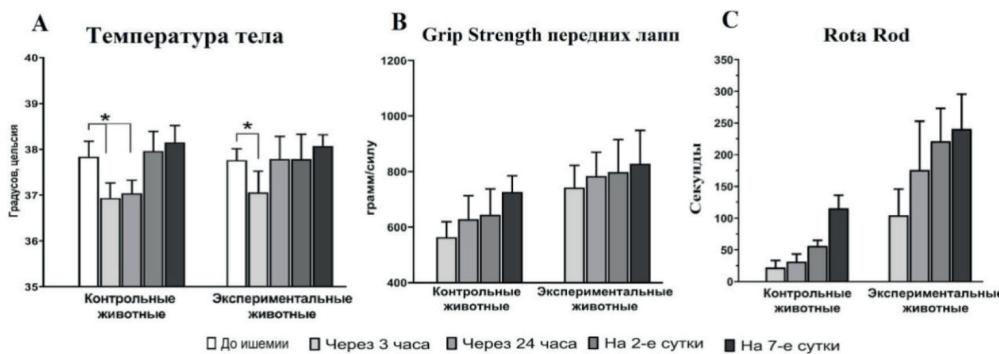


Рис. 2. Функциональное тестирование животных после ишемии головного мозга. Температура тела животных (A), сила хвата передних конечностей (B), способность удерживаться на врачающемся стержне в teste Rota-Rod (C).

Fig. 2. Functional testing of animals after cerebral ischemia. Animal body temperature (A), forelimb grasp strength (B), ability to stay on a rotating rod in a Rota-Rod test (C).

При оценке силы хвата животных в teste Grip Strength было продемонстрировано, что после инсульта все животные потеряли физическую активность. Через 3 ч после инсульта контрольные животные были способны тянуть в среднем 564,5 г/с, а животные с КГС — 742,5 г/с ($p<0,002$) (рис. 2В). Через 24 ч опытные животные показывали лучший результат относительно контрольных животных ($p<0,015$). Уже на вторые сутки значения между группами не отличались. В ходе эксперимента по измерению способности удерживаться на врачающемся стержне (Rota-Rod) животные из контрольной группы не смогли продемонстрировать длительное удержа-

ние (рис. 2С). В то же время животные, которым предварительно ингаляировали КГС, показали значительно лучшие результаты по сравнению с контрольной группой ($p<0,002$).

ВЫВОДЫ

Ингаляции кислородно-гелиевой смесью в течение двух недель позволяют увеличивать сродство гемоглобина к кислороду за счет изменения концентрации 2,3-ДФГ в крови животных уже после первого применения. Также предварительная ингаляция кислородно-гелиевой смесью позволяет животным восстанавливаться быстрее после ишемии головного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ключикова О.А., Шпрах В.В., Стаковская Л.В., Полунина Е.А. Анализ среднемноголетней заболеваемости и смертности от инсульта в регионах Российской Федерации, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Специ выпуск.* 2020;120(12-2):37–41. [Klochikhina O.A., Shprakh V.V., Stakovskaya L.V., Polunina E.A. Analiz srednemnogoletei zabolevayemosti i smertnosti ot insulta v regionakh Rossiiskoi Federatsii, voshedshikh v federalnyu programmuyu reorganizatsii pomoshchi patsientam s insultom] [Analysis of average long-term incidence and mortality from stroke in the regions of the Russian Federation included in the federal program for reorganization of care for patients with stroke]. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues. 2020;120(12-2):37–41. (In Russian)].
- Мануйлов В.М., Суворов А.В., Куркин С.В., Оленев Ю.О., Павлов Н.Б., Логунов А.Т., Анikeев Д.А., Орлов О.И. Оценка эффективности кислородно-гелиевой терапии у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2021;55(1):51–58. [Manuilov V.M., Suvorov A.V., Kurkin S.V., Olenev Yu.O., Pavlov N.B., Logunov A.T., Anikeev D.A., Orlov O.I. Evaluation of the effectiveness of oxygen-helium therapy in patients with COVID-19 associated pneumonia]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2021;55(1):51–58. (In Russian)].

- Otsenka effektivnosti kislorodno-gelievoi terapii u bolnykh s COVID-19 assotsiirovannoi pnevmoniei [Evaluation of the effectiveness of oxygen-helium therapy in patients with COVID-19 associated pneumonia] *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2021;55(1):51–58. (In Russian)]. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-51-58.
3. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;8(часть 2):424–427. [Starodubtseva O.S., Begicheva S.V. Analiz zabolеваemosti insultom s ispolzovaniem informatsionnykh tekhnologii [Analysis of stroke incidence using information technologies]. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]*. 2012;8(part 2):424–427. (In Russian)].
4. Ferrari A.J., et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023;403(10440):2133–2161.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ | INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Холина Арина Владимировна, Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Филиал ФГБУН ГНЦ РФ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН;

e-mail: bervinova@bibch.ru

Arina V. Kholina, Pushchino Branch of the Russian Biotechnological University, Branch of the She-myakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: bervinova@bibch.ru

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-153-156>



КОМПЛЕКС ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ СОЦИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ИСПЫТУЕМЫХ В ДИАДАХ

Е.П. Муртазина, Е.С. Галушка*, О.И. Ермакова

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

Цель работы — разработка психофизиологического комплекса для исследования нейрофизиологических механизмов социальных взаимодействий на разных моделях деятельности испытуемых в диадах. В качестве моделей деятельности использовали сенсомоторный тренинг «Столбики» аппаратно-программного комплекса «БОС-Кинезис» (ООО «Нейротех», Таганрог, Россия) и тест «Установление закономерностей», разработанный и компьютеризированный на основе методики Б.Л. Покровского. Оба тестовых задания сначала предъявляются парам испытуемых для индивидуального выполнения на отдельных мониторах компьютеров, разделенных перегородками. Затем перегородки убираются, и те же задания (сенсомоторный тренинг и когнитивный тест) выполняются участниками в условиях соревнования. Обе задачи модифицированы для создания условий деятельности в контексте сотрудничества двух партнеров. Комплекс оснащен оборудованием для синхронной регистрации ЭЭГ и ЭКГ с обоих испытуемых, которая осуществляется в исходном фоновом состоянии и на протяжении всех этапов тестирований с одновременной аудио- и видеозаписью деятельности и возможных коммуникаций участников. Разработанный комплекс позволяет изучать динамику показателей результативности и нейрофизиологических характеристик у человека в разных социальных условиях деятельности как у отдельных взаимодействующих субъектов, так и их сопряженные изменения между партнерами.

Ключевые слова: социальные взаимодействия, соревнование, кооперация, гиперсканирование, энцефалограмма, кардиоритм

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Муртазина Е.П., Галушка Е.С., Ермакова О.И. Комплекс для эмпирического изучения нейрофизиологических механизмов социальных взаимодействий испытуемых в диадах. *Биомедицина*. 2025;21(4):153–156. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-153-156>

Поступила 11.04.2025

Принята после доработки 03.09.2025

Опубликована 10.12.2025

FACILITY FOR EMPIRICAL STUDY OF NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF SOCIAL INTERACTIONS BETWEEN SUBJECTS IN DYADS

Elena P. Murtazina, Ekaterina S. Galushka*, Olga I. Ermakova

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8

In this work, we set out to develop a psychophysiological facility for studying neurophysiological mechanisms of social interactions on different activity models of subjects in dyads. The models of activity were sensorimotor training “Columns” as part of a hardware and software complex “BOS-Kinesis” (LTD

“Neurotech”, Taganrog, Russia) and the test “Establishment of Laws”, developed and computerized based on B.L. Pokrovsky’s test. Both test tasks are first presented to pairs of subjects for individual performance on single computer monitors separated by partitions. Then the barriers are removed, and the same tasks (sensorimotor training and cognitive test) are proposed to be performed by the participants in a competition setting. Both tasks have also been modified to enable their performance in the context of cooperation between the two partners. The facility is equipped with systems for synchronous recording of EEG and ECG from both subjects in the resting state and during all stages of examination with simultaneous audio and video recording of their activities and possible communications. The developed facility can be used to study the dynamics of performance indicators and neurophysiological characteristics in humans in different social conditions of activity both in individual subjects and their related changes between interacting partners.

Keywords: social interactions, competition, cooperation, hyperscanning, encephalogram, heart rate

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

For citation: Murtazina E.P., Galushka E.S., Ermakova O.I. Facility for Empirical Study of Neurophysiological Mechanisms of Social Interactions Between Subjects in Dyads. *Journal Biomed.* 2025;21(4): 153–156. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-153-156>

Submitted 11.04.2025

Revised 01.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Исследование нейрофизиологических и соматовегетативных механизмов социальных взаимодействий является актуальной областью современной физиологии и социобиологии [2, 3]. Одной из перспективных методик выявления сопряженных изменений функционирования нейронных и периферических систем организма взаимодействующих людей является гиперсканирование [2–5]. Большое значение при этом имеет разработка методик и протокола проведения обследований, включая моделирование разных типов деятельности (сенсомоторной или когнитивной) в социальных контекстах (соревновательном или кооперативном) с возможностью сравнительного анализа показателей результативности и нейрофизиологических характеристик у тех же испытуемых при контрольных испытаниях в индивидуальных условиях выполнения аналогичных заданий.

Цель работы — разработка психофизиологического комплекса для исследования нейрофизиологических механизмов соци-

альных взаимодействий на разных моделях деятельности испытуемых в диадах.

Материалы и методы

Комплекс предназначен для проведения обследований пар взрослых испытуемых, давших информированное согласие на участие в исследовании. В качестве модели сенсомоторной деятельности используется тренинг «Столбики» с биологической обратной связью от электромиографического сигнала мышцы сгибателя кисти ведущей руки испытуемого, регистрируемого датчиком «Колибри» аппаратно-программного комплекса «БОС-Кинезис» (ООО «Нейротех», Таганрог, Россия). Задача испытуемых — удерживать в целевом диапазоне высоту столбика, которая соответствует произвольно регулируемому мышечному напряжению. Результативность оценивается в % времени удержания высоты столбика в целевой зоне от общей длительности тренинга (2–3 мин). Для моделирования когнитивной деятельности применяется тест «Установление закономерностей», аналогичный методике Б.Л. Покровского [1], модифицирован-

ный и компьютеризированный нами следующим образом. Испытуемому на 3 мин предъявляется матрица, состоящая из 12-ти строк, в каждой из которых одно эталонное слово и 5 цифровых групп. Задача испытуемых — в каждой строке матрицы выявлять наличие соответствия или отсутствие совпадения между расположением шести латинских букв в эталонном слове и местоположением цифр в пяти 6-значных числах. Выявленные закономерности и их отсутствие испытуемый должен отметить нажатием на левую или правую клавиши компьютерной мыши, тем самым обозначив цифровые группы зеленым (наличие) или серым (отсутствие) цветом соответственно. Определяются следующие показатели результативности когнитивной деятельности: количество верно выявленных закономерностей, число ошибок и пропусков, среднее время анализа отдельных цифровых групп. По ним вычисляется интегральный коэффициент успешности по формуле Б.Л. Покровского.

Разработан протокол проведения обследований, который включает следующие этапы: 1) психологическое анкетирование участников с помощью различных бланковых методов; 2) синхронная регистрация нейрофизиологических сигналов двух испытуемых в состоянии покоя с открытыми и закрытыми глазами; 3) индивидуальное выполнение сенсомоторного и когнитивного тестов двумя испытуемыми параллельно за отдельными мониторами компьютеров, разделенных перегородками; 4) выполнение участниками диад одинакового когнитивного теста в соревновательном контексте; 5) кооперативная когнитивная деятельность пар испытуемых — выявление закономерностей в общей матрице строк задания; 6) сенсомоторные тренинги испытуемых в соревновательных условиях; 7) выполнение сенсомоторного тренинга в задаче совместного удержания в целевом

диапазоне высоты одного столбика, которая определяется результирующим значением двух персональных столбиков партнеров.

Для синхронной 8-канальной регистрации ЭЭГ с каждого из двух испытуемых используется энцефалограф (“BIOPAC Systems, Inc.”, США), включающий аудио- и видеозапись выполнения тестов и коммуникативного поведения участников. Синхронная регистрация электрокардиограмм испытуемых осуществляется с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард» (ООО «Рамена», Россия) с анализом статистических и спектральных показателей вариабельности кардиоритма. Для выявления и топографического картирования спектрально-когерентных характеристик ЭЭГ применяется программа «БрайнСис» (ООО «НЕЙРО-КМ», Россия).

Заключение

Проведены апробация разработанного комплекса и серия обследований мужчин и женщин в парах одного пола. Выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между психологическими характеристиками испытуемых, результативностью и тактиками выполнения сенсомоторного и когнитивного тестов в различных социальных контекстах деятельности. Получены данные о взаимосвязях электроэнцефалографических характеристик и показателей вариабельности кардиоритма испытуемых в исходном состоянии оперативного покоя с последующей результативностью при соревновании и кооперации. Использование разработанного комплекса и методики проведения обследований в диадах испытуемых позволит провести эмпирические исследования современного уровня и получить качественные многомерные психофизиологические результаты, которые могут внести существенный вклад в понимание сенсорных, когнитивных и эффекторных процессов, обеспечивающих социальные взаимодействия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Логутова Е.В. *Диагностика познавательного развития*. Уч. пособ. Оренбург: Изд-во Оренбургского государственного университета, 2021:142. [Logutova E.V. *Diagnostika poznavatel'nogo razvitiya*. Uch. posob. [Diagnostics of Cognitive Development. Textbook]. Orenburg: Izd-vo Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta, 2021:142. (In Russian)].
- Муртазина Е.П., Буянова И.С. Исследования межсубъективно взаимосвязанных изменений активности структур головного мозга в процессе социальных отношений методами гиперсканирования. *Экспериментальная психология*. 2021;14(4):205–223. [Murtazina E.P., Buyanova I.S. Issledovaniya mezhsubektino vzaimosvyazannyykh izmenenii aktivnosti struktur golovnogo mozga v protsesse sotsialnykh otnoshenii metodami giperskanirovaniya [Studies of intersubjectively interconnected changes in the activity of brain structures in the process of social relations using hyperscanning methods]. *Experimental Psychology*. 2021;14(4):205–223. (In Russian)]. DOI: 10.17759/exppsy.2021140411.
- Муртазина Е.П., Матюлько И.С., Журавлев Б.В., Голубева Н.К. Соматовегетативные компоненты социальных взаимодействий (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2019;7(3):349–362. [Murtazina E.P., Matyul'ko I.S., Zhuravlev B.V., Golubeva N.K. Somato-vegetativnyye komponenty sotsial'nykh vzaimodeystviy (obzor) [Somato-autonomic components of social interactions (Review).] *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanii* [Journal of Medical and Biological Research]. 2019;7(3):349–362. (In Russian)]. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.349.
- Tamburro G., Fiedler P., De Fano A., Raeisi K., Khazaei M., Vaquero L., Bruña R., Oppermann H., Bertollo M., Filho E., Zappasodi F., Comani S. An ecological study protocol for the multimodal investigation of the neurophysiological underpinnings of dyadic joint action. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2023;17. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1305331.
- Zamm A., Loehr J.D., Vespe, C., Konvalinka I., Kappel S.L., Heggli O.A., Vuust P., Keller P.E. A practical guide to EEG hyperscanning in joint action research: From motivation to implementation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2024;19(1):nsae026. DOI: 10.1093/scan/nsae026.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Муртазина Елена Павловна, к.м.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: murtazina_ep@academpharm.ru

Галушки Екатерина Сергеевна*, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: galushka_es@academpharm.ru

Ермакова Ольга Игоревна, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: ermakova_oi@academpharm.ru

Elena P. Murtazina, Cand. Sci. (Med.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: murtazina_ep@academpharm.ru

Ekaterina S. Galushka*, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: galushka_es@academpharm.ru

Olga I. Ermakova, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: ermakova_oi@academpharm.ru

* 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



Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России

Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (до 2002 года — Питомник лабораторных животных Столбовая РАМН) ведёт свою историю с 1929 года. По настоящее время питомник обеспечивает своих потребителей конвенциональными животными высокого качества, контролируемыми по генетическим, экологическим, физиологическим, морфологическим признакам и состоянию здоровья. Все животные сертифицированы в соответствии с Положением о контроле качества лабораторных животных, питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев).

С Филиалом сотрудничает множество потребителей лабораторных животных из России и стран СНГ, в т. ч. научно-исследовательские учреждения ФМБА, РАН, Минздрава и Минобороны России, учебные заведения медико-биологического профиля, производители и испытатели лекарственных средств.

Филиал «Столбовая» предлагает следующих животных:

I. Инbredные мыши линий:

- **BALB/c** (окраска шерсти: белая, альбиносы; генотип: b, c, d) — используются во всех медико-биологических исследованиях, характеризуются высокой частотой опухолей легких, яичников и надпочечников, лимфосарком, служат моделью для изучения потенциальных фибринолитических компонентов, лизисов и процессов формирования тромбозов, рекомендуются при изучении нарушений репродуктивной функции, обусловленной микоплазмами;

- **CBA/lac** (окраска шерсти: агутти; генотип: k) — используются в радиологии, для изучения спонтанных опухолей печени, могут быть рекомендованы как долгожители, являются хорошей моделью для изучения зависимости течения беременности от возраста;

- **C57BL/6J** (окраска шерсти: чёрная; генотип: a, b) — используются практически во всех медицинских и биологических исследованиях, в т. ч. для изучения скелетных аномалий, дефектов развития головы и глаз, являются стандартной линией для поддержания мутаций, применяются в качестве эталона для сравнения с особенностями других линий в исследовании культур тканей, загрязнения атмосферы, гематологии, химиотерапии рака, радиации, питания;

- **DBA/2J** (окраска шерсти: светло-коричневая; генотип: a, b, d) — особенно широко используются в онкологических, иммунологических, нейробиологических исследованиях.

II. Трансгенные мыши линий:

- **B10.GFP** — зелёный флуоресцирующий белок (GFP) используется в качестве прижизненного маркера, позволяющего наблюдать за локализацией и перемещением изучаемых белков в живых функционирующих клетках и выяснить их биологическую функцию;

- **NAT1hom, NAT2hom** — применима для изучения и описания ацетилятного полиморфизма генов NAT1hom, NAT2hom человека в исследовании фармакотоксикологических свойств и эффективности препаратов.

III. Межлинейные гибриды мышей:

- гибриды первого поколения (F1) генетически и фенотипически однородны, обладают большей устойчивостью к условиям внешней среды, чем животные инбредных линий, наследуют генетические особенности родительских линий, но не сохраняют всех их характеристик. Ответ организма на экспериментальное воздействие — однотипный и стабильный, воспроизводимость результатов исследований — высокая. Особенно широко используются в исследованиях онкологии, радиации.

IV. Аутбредные животные (генетически контролируемые закрытые колонии нелинейных животных):

- **мыши линии ICR** (окраска шерсти: белая) — гетерозиготны по не определённому числу генов, используется для оценки безопасности лекарственных препаратов, биологически активных добавок, косметических средств;

- **крысы Wistar** (окраска шерсти: белая, альбиносы) — используются в онкологических исследованиях, тератологии, для изучения проблем питания и старения;

- **хомяки сирийские** (окраска шерсти: умеренно желто-коричневая) — используются для наработки вакцин в токсикологии, для изучения поведенческих реакций, канцерогенеза;

- **морские свинки** (альбиносы и пестрые);

- **кролики** (порода советская шиншилла).



142350, Московская обл., Чеховский р-н, п. Столбовая, ул. Мира, д. 1а

Тел.: 8(495)996-59-52; 8(496)726-95-15

Закупка животных: 8(964)768-25-40; 8(916)021-02-50; 8(916)021-00-76

E-mail: biomaus@mail.ru

